

Thomas Auberger

GALLENANGSREKONSTRUKTION
MITTELS BOVINER
KOLLAGENPROTHESEN

Diss München
1983

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung
der Universität München, Klinikum Großhadern
(Direktor: Prof.Dr.Dr.h.c.W. Brendel)

GALLENANGSREKONSTRUKTION MITTELS BOVINER
KOLLAGENPROTHESEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Thomas Auberger
aus München

1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.W.Brendel

Dekan: Prof.Dr.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.83

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

A Einleitung

1. Indikationen und Problematik der Gallengangsrekonstruktion
2. Ziel der vorliegenden Arbeit

B Heute gebräuchliche Methoden zur Wiederherstellung des Galleflusses und deren Vor- und Nachteile

1. Die End-zu-End-Anastomose des Gallengangs
2. Die biliodigestiven Anastomosen

C Versuche zur plastischen Gallengangsrekonstruktion mittels homologer und autologer Transplantate

1. Freie homologe Transplantate
2. Freie autologe Transplantate
3. Vakularisierte autologe Gewebe
4. Vor- und Nachteile der organischen Transplantate und die Bedeutung der Vaskularisation von Gallengangsprothesen

D Der alloplastische Gallengangsersatz

1. Versuche zur Gallengangsrekonstruktion mittels Gummi
2. Metalle als Gallengangsersatz
3. Versuche mit Kunststoffprothesen
4. Die Nachteile von Alloplastiken
5. Die Verwendung von Alloplastiken bei malignen Gallengangserkrankungen

E Forderungen an ein zum Gallengangersatz geeignetes Transplantat

F Methodik

1. Tiermaterial
2. Das Transplantat
3. Operationsvorbereitung
4. Operation
5. Drainagen
6. Beobachtungszeiten
7. Gruppeneinteilung
8. Blutuntersuchungen
9. Cholangiographie
10. Makroskopische u. histologische Untersuchung
11. Bakteriologie
12. In-vitro-Versuch
13. Statistik

G Ergebnisse

1. Ergebnisse in vitro
2. Mortalität
3. Klinischer Verlauf
4. Laborchemische Parameter
5. Cholangiographie-Befunde
6. Makroskopische und histologische Ergebnisse

H Diskussion

1. Todesursachen
2. Die Bedeutung der Laborparameter für die Beurteilung des postoperativen Verlaufs und die Beeinflussung der Werte durch Hymecromon^R

III

3. Eignung der Prothese als Gallengangersatz im Hinblick auf die eingangs gestellten Forderungen
4. Immunologische Eigenschaften von Kollagenprothesen
5. Integration der Prothese und Ersatz durch körpereigenes Gewebe
6. Ursachen einer Konkrementbildung und entzündlicher Veränderungen
7. Epithelisierung
8. Strikturen
9. Beeinflussung der Ergebnisse durch die Gallengangsdrainagen
10. Schlußbetrachtung

I. Zusammenfassung

A EINLEITUNG

Die Behandlung von Strikturen und Verletzungen des Choledochus stellt auch heute noch selbst den erfahrenen Gallenwegschirurgen vor schwerwiegende Probleme.

Besondere Bedeutung gewinnt dieser Umstand dadurch, daß es sich bei den Verletzungen fast ausschließlich um iatrogene Läsionen handelt und daß auch die Ursache der meisten Gallengangsstrikturen in einem operationstechnischen Fehler bei vorangegangener Cholezystektomie oder anderen Oberbaucheingriffen, (Magen, Pankreas) zu suchen ist (LAHEY 1950, ESKIND u. HELSINGER 1956, EISENDRATH 1920, SERRADIO 1947, PARASKERAS 1938). Bis heute gehören Gallengangsverletzungen zu den häufigsten intraoperativen Unglücksfällen. Daß dies auch dem erfahrensten und vorsichtigsten Operateur passieren kann, haben geübte Gallenwegschirurgen mehrfach versichert (HESS 1967, KEHR 1913, ZENKER 1958). SCHRIEFERS (1968) u. GÜTGEMANN (1965) beobachteten bei 480 Gallenoperationen und 163 Ulcusresektionen des Magens je eine Gallengangsverletzung, ROSENQUIST u. MYRIN (1960) kamen zu ähnlichen Ergebnissen (400-500:1). Nur ein kleiner Teil dieser Verletzungen wird intraoperativ erkannt (MAINGOT 1964: 15%, GRESSER u. EVERKE 1967: 5%).

So kommt es, daß 17,7% aller Zweiteingriffe an den Gallenwegen durch iatrogen verursachte Stenosen bedingt sind (MESTER u. WACHTL 1970).

Dagegen kommen Stenosen auf Grund tumorbedingter, entzündlicher und fibrotisch-sklerosierender Veränderungen wesentlich seltener vor. Autoren größerer Statistiken (MAINGOT 1964, GÜTGEMANN 1965, WARREN u. MITARB. 1966, CATTELL 1947, COLE u. IRENEUS 1948) berichten über einen Anteil an iatrogen verursachten Stenosen von mehr als 80%, während der Anteil der entzündlich bedingten Stenosen unter 10% angegeben

wird. An diesen Zahlen hat sich bis heute trotz der fortschreitenden Erkenntnisse in der Chirurgie leider nichts geändert (TONDELLI u. ALLGÖWER 1980).

Aber auch die Gallengangsstrikturen auf Grund entzündlicher und fibrotisch-sklerosierender Veränderungen sind nicht ohne Bedeutung. Nach ZÜHLKE u. Mitarb. (1974) führt ein Drittel aller chronischen und rezidivierenden Pankreatitiden zu Röhrenstenosen des Gallenganges.

Die unfalltraumatischen Läsionen des Gallenganges (Choledochusabrisse) sind zwar selten, machen in der Versorgung aber ebenso große Probleme wie die iatrogenen Verletzungen, da sie meist erst längere Zeit nach dem Trauma (durchschnittlich nach 12 Tagen) erkannt werden (MÜHE u. SCHWEMMLE 1970).

Besondere Bedeutung kommt der Erkrankung auch bezüglich ihrer Ernsthaftigkeit und ihrer schweren Auswirkung auf die meist jungen Patienten zu, die infolge langsam zunehmender Cholestase zuletzt mit dem Bild einer biliären Zirrhose behandelt werden (FLINN et al 1977) oder sich über die Jahre meist mehrfach unbefriedigenden Korrekturoperationen unterziehen müssen. 4-6 Eingriffe bei abnehmender Erfolgswahrscheinlichkeit sind hierbei keine Seltenheit (CATTELL 1959, SCHRIEFERS 1968a, RUEFF 1972, GRILL 1974).

Neben einer End-zu-End-Vereinigung des Gallenganges, die nur in den günstigsten Fällen möglich ist, wird bis heute als einzige, relativ zuverlässige Methode zur Wiederherstellung eines geregelten Galleflusses die bilio-digestive Anastomose in verschiedenen Varianten mit jeweils unterschiedlichen Nachteilen und Komplikationen durchgeführt.

Bougierungsversuche und die verschiedenen Methoden einer dauerhaften Galleableitung nach außen brachten keine zusätzlichen Erfolge, wohl aber zahlreiche Komplikationen mit sich (NANNICINI 1959).

Alle genannten Methoden führen in Anbetracht der geringen Primärerkrankung der Patienten (meist nur Cholelithiasis) zu unbefriedigenden Ergebnissen.

Seit der ersten Überbrückung eines 4 cm langen Choledochusdefektes mittels eines Gummirohres durch DOYEN (1882) und dem ersten Versuch einer Gallengangsrekonstruktion mit Serosa-muscularis-Lappen des Magens und der Gallenblase durch KEHR (1902) wurden deshalb zahlreiche Versuche zur Erweiterung, bzw. Interposition des Gallenganges mit verschiedensten körpereigenen Geweben, homologen Transplantaten und alloplastischen Materialien unternommen.

Dennoch war der plastischen Rekonstruktion der Gallenwege in Experiment und Klinik bisher wenig Erfolg beschieden. Selten kamen Versuche über das experimentelle Stadium hinaus. Langzeitergebnisse wurden kaum vorgetragen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es nun, im Tierexperiment zu prüfen, ob vorbehandelte Prothesen aus Rinderkollagen, wie sie seit etwa zehn Jahren mit recht gutem Erfolg als Gefäßersatz verwendet werden, besser als die bisher erprobten Materialien zur plastischen Gallengangsrekonstruktion geeignet sind.

Die Frage lautete deshalb:

KANN EIN BOVINES HETEROGRAFT DIE AN EINEN
SUFFIZIENTEN, PHYSIOLOGISCHEN GALLENGANGSERSATZ
GESTELLTEN FORDERUNGEN IM TIEREXPERIMENT ERFÜLLEN?

B HEUTE GEBÄUCHLICHE METHODEN ZUR WIEDERHERSTELLUNG DES GALLEFLUSSES UND DEREN VOR- UND NACHTEILE:

Die Anforderungen, die an ein zum Gallengangsersatz geeignetes Transplantat gestellt werden müssen, lassen sich am besten aus den Mißerfolgen und Komplikationen der zahlreichen bisher unternommenen Versuche zur Gallengangsrekonstruktion ableiten. In den folgenden Kapiteln sollen deshalb die für die Entwicklung wesentlichen Versuche dargestellt werden.

Zunächst aber ist kurz auf die Vor- und Nachteile der heute gebräuchlichen Methoden zur Behandlung von Strikturen und Verletzungen des Gallengangs einzugehen, die erst den Wunsch nach neuen Rekonstruktionsmethoden erklären.

1.) Die End-zu-End-Anastomose des Gallengangs:

Die technisch und physiologisch beste Methode zur Wiederherstellung des Gallenganges ist unbestritten, die direkte Vereinigung beider Gallengangsenden, wie sie erstmals von WINIWATER 1880 gelang und später von VOELCKER (1911), LAHEY (1937), WALTERS (1939) in die Gallenwegschirurgie eingeführt wurde.

Sie wird zunächst immer angestrebt, ist aber nur im günstigsten Fall einer glatten, möglichst intraoperativ erkannten Durchtrennung oder einer sehr kurzstreckigen Stenose ohne größere Schwierigkeiten durchführbar. Wie GÜTGEMANN (1965) zeigen konnte, lassen sich risikolos nur ca. 2 cm überbrücken, da nur spannungsfreie Anstomosen zu einigermaßen befriedigenden Ergebnissen führen. Wird die Überbrückung weiter ausgedehnter Defekte oder Stenosen erzwungen, so ist eine großzügige Mobilisierung der umliegenden Organe, so z.B. des Pankreaskopfes, wie von LAHEY (1950) vorgeschlagen, unvermeidbar. Diese führt jedoch fast regelmäßig

zu erneuten Strikturen und äußerst unbefriedigenden Spätergebnissen.

Jedoch weisen selbst völlig spannungsfreie End-zu-End-Anastomosen nach bloßer Durchtrennung des Choledochus oder punktueller Läsion noch eine hohe Komplikationsrate an erneuten Stenosen und Fadendehiszenzen auf (GREWE 1960). HESS (1974) fand nach End-zu-End-Anastomosen bei über 40% der Fälle Strikturen, die eine Reintervention notwendig machten. Auch andere erfahrene Gallenwegschirurgen beobachteten befriedigende Ergebnisse nur bei 65-80% der operierten Patienten (siehe Tabelle 1).

Bei langstreckigen Stenosen ist eine spannungsfreie Vereinigung der verbleibenden Choledochusenden auch bei großzügiger Mobilisierung der Umgebung nicht mehr möglich. WALTERS (1959) gibt diesen Anteil mit mindestens 25% an. HAAS u. VOGT (1964) sahen sogar nur bei einem Drittel der durchgeführten Gallengangsrevisionen die Chance zu einer End-zu-End-Anastomose.

Tabelle 1

Anteil der guten bis zufriedenstellenden Ergebnisse bei
End-zu-End-Anastomosen des Gallengangs

COLE	1948	63%
LAHEY u. PYRTEK	1950	63%
WHITMAN u. LONGMIRE	1958	50-60%
CATTELL	1959	70%
WALTERS	1959	83% (1-5 Jahre postop.)
		68% (5-25 Jahre postop.)
STELZNER	1961	71%
WARREN u. JEFFERSON	1973	52%

2.) Die biliodigestiven Anastomosen:

Als häufigste Methode zur Wiederherstellung eines geregelten Gallefflusses wird deshalb heute die biliodigestive Anastomose, meist als Choledocho-Jejunostomie mit Ausschaltung einer Y-Schlinge nach Roux durchgeführt.

Als Nachteil ist allen Varianten der biliodigestiven Anastomose gemeinsam der notwendige Verzicht auf eine in der Regel völlig intakte Papilla Vateri als Schutz vor aus dem Dünndarm aufsteigenden Keimen. Auf häufig rezidivierende Cholangitiden in der Folge eines Papillenverlustes haben WARREN u. MOUNTAIN (1971), COLE, IRENEUS u. REYNOLDS (1951), BINKLEY (1947) und FITTS u. Mitarb. (1948) hingewiesen. ZITTEL u. SCHAUDIG (1968) sind der Auffassung, daß grundsätzlich jede biliodigestive Anastomose nach längerem Intervall (2-3 Jahre) zu einer aufsteigenden Cholangitis und einem chronischen Leberschaden neigt und weisen, ebenso wie COLE u. Mitarb. auf die Notwendigkeit einer strengen Indikation hin. Auch das Auftreten von Leberabszessen nach biliodigestiven Anastomosen wurde beobachtet (ELIOT 1936).

Besonders durch aufsteigende Keime und nachfolgende Entzündungen gefährdet sind die technisch einfacheren und mit einer geringeren Operationsletalität behafteten CHOLEDOCHO-DUODENOSTOMIEN wegen des vielfach beschriebenen intestinalen Refluxes. Zwar wurde von einigen Autoren festgestellt, daß dieser nur bei Stase in den Gallenwegen zu aufsteigenden Entzündungen führt (NISSEN 1959, FRANKE u. HOFMANN 1961 und HESS 1967), aber auch bei gut funktionierenden Anastomosen wurden diese Komplikationen beobachtet (KLÖSS 1965). Vorübergehend hielt man deshalb die Choledocho-Duodenostomie zur Therapie benignen Erkrankungen für nicht mehr geeignet (RUEFF 1972, GRILL 1974 und SCHEGA 1974). Lediglich bei sehr alten und kranken Patienten (wegen der kürzeren OP-Dauer und des einfacheren Eingriffs) und bei Patienten

nach BILLROTH-II-Operation, bei denen die Duodenalpassage nicht mehr erhalten war, erschien eine Choledocho-Duodenostomie indiziert (RUEFF 1972).

Als weitere mögliche Ursache für aufsteigende Cholangitiden wurde eine starke, häufig zur Cholestase führende Schrumpfung der Anastomosen angeführt. Eine Verringerung des Anastomosendurchmessers bis zu 60% wurde mehrfach beschrieben (ZITTEL u. SCHAUDIG 1968, SCHEGA 1974). Die Bildung von Gallengangssteinen infolge geschrumpfter biliodigestiver Anastomosen beschrieben MADDEN (1973) und SAHARIA et al (1977).

Die weniger zu Cholangitiden neigenden jejunalen Anastomosen, wie die am meisten empfohlene CHOLEDOCHO-JEJUNOSTOMIE mit Ausschaltung einer Y-Schlinge nach ROUX, schaffen dagegen unphysiologische Verhältnisse durch Galleverlust im oberen Dünndarmabschnitt. Dieser Tatsache wurde lange Zeit wenig Beachtung geschenkt und die verschiedentlich beobachteten Duodenalgeschwüre bei Choledocho-Jejunostomie zunächst als Streß-Ulcera angesehen (ZENKER 1958, RUEFF 1972, GRILL 1974).

Tabelle 2

NACHTEILE DER BILIO-DIGESTIVEN ANASTOMOSEN

1. Verlust des Sphinkter Oddi
2. Häufig aufsteigende Cholangitiden bei intestinalem Reflux und großer Neigung zu Strikturen
(vor allem duodenale Anastomosen)
3. Ulcera duodeni bei Galleverlust im oberen Dünndarmabschnitt
(vor allem jejunale Anastomosen)
4. Großer, risikoreicher Eingriff

Erstmals wiesen AUST u. Mitarb. (1967) und MC ARTHUR u. LONGMIRE (1971) auf ein gehäuftes Auftreten von Ulcera duodeni bei Choledocho-Jejunostomie hin. AUST beobachtete in 13% der Fälle ein blutendes Ulcus mit der Notwendigkeit einer operativen Versorgung. Bei den meisten anderen Autoren liegt die angegebene Häufigkeit von Ulcera duodeni zwischen 5 und 8% (REIFFERSCHIED 1975, SCHREIBER u. LUCHMANN 1972, WAY u. DUNPHY 1972).

Kein vermehrtes Auftreten von Duodenalgeschwüren bei Choledocho-Jejunostomie beobachteten LINDENAUER (1973) u. STEFFANINI et al (1975).

Obwohl somit die Bedeutung des Galleverlustes im oberen Dünndarmabschnitt noch nicht als völlig geklärt betrachtet werden kann, empfehlen doch in letzter Zeit wieder mehr Autoren die Choledocho-Duodenostomie als Methode der Wahl (TONDELLI u. ALLGÖWER 1980).

Die Operationsergebnisse, die mit den verschiedenen biliodigestiven Anastomosen erzielt werden, sind schwer zu beurteilen und gegeneinander abzuwägen, da sie häufig bei vorgeschädigten und mehrfach operierten Patienten mit schlechter Prognose durchgeführt werden und sehr abhängig davon sind, welche Methode an den einzelnen Kliniken bevorzugt wird, und worin folglich die größte Erfahrung gewonnen wurde. Sie liegen sowohl für die Hepatico- bzw. Choledocho-Duodenostomie, als auch für die Hepatico- bzw. Choledocho-Jejunostomie mit Ausschaltung einer Y-Schlinge nach Roux meist zwischen 60 und 75% (s. Tabelle 3). Von einzelnen sehr erfahrenen Autoren sind aber auch gute Ergebnisse bei bis zu 90% der Fälle beschrieben worden (GÜTGEMANN 1965, SMITH 1971).

Wesentlich schlechter fallen die Ergebnisse bei Anastomosen mit den intrahepatischen Gallengängen aus (Hepatoenterostomien nach GOHRBRANDT 1943 oder LONGMIRE u. SANDFORD 1948), die hier nur am Rande erwähnt werden sollen, da sie zumeist

Tabelle 3

ANTEIL AN GUTEN BIS ZUFRIEDENSTELLENDEN ERGEBNISSEN BEI BILIO-DIGESTIVEN ANASTOMOSEN

Duodenale Anastomosen:

LAHEY	1950	51 %	
WALTERS	1959	82 % (1-5 Jahre postop.)	Choledocho-Duodenostomien
		69 % (5-25 Jahre postop.)	
WALTERS	1959	60 %	Hepatico-Duodenostomien
WAY u.DUNPHY	1972	70 %	
FASCHING u.KREUZER	1974	71 %	
BÖRGER, SCHLÖSSER, PFÖRTNER	1978	85 %	Choledocho-Duodenostomien
TONDELLI u.ALLGÖWER	1980	80-90 %	meist Choledocho-Duodenostomien

1
9
1

Jejunale Anastomosen:

WALTERS	1959	63 %	Hepatico-Jejunostomien
WARREN u.JEFFERSON	1973	66 %	Hepatico-Jejunostomien
PAQUET u.GÜTGEMANN	1977	90 %	CDJS mit adapt. Dreiecksplastik

Jejunale Anastomosen mit Ausschaltung einer Y-Schlinge nach ROUX:

COLE	1951	73-78 %	Choledocho-Jejunostomien
CATTELL u.BRAASCH	1959	60-70 %	Choledocho-Jejunostomien
SCHRIEFERS	1968	75 %	CDJS mit adapt. Dreiecksplastik
WEXLER u.SMITH	1975	90 %	CDJS mit Mukosaplastik nach SMITH

auf Grund anderer Indikationen durchgeführt werden. Nach PROKSCHA (1975) finden sich hier nur in 17% der Fälle befriedigende Ergebnisse.

Die OP-Letalität bei biliodigestiven Anastomosen liegt im allgemeinen zwischen 4 und 8%. (s.Tabelle 4). Die Mortalität steigt aber mit der Zahl der Reoperationen und mit der Beobachtungszeit nach Operation deutlich an. Bei Beobachtung bis zu 6 Jahren nach Operation beträgt sie schon über 20% bei Mehrfacheingriffen (RUEFF 1972). Die höchste Mortalität findet sich mit 13 bis 30% (bei biliodigestiven Anastomosen ebenso wie bei End-zu-End-Anastomosen), wenn es sich ausschließlich um Korrekturingriffe bei Strikturen und iatrogenen Läsionen handelt (THOMAS et al 1964, WARREN u. JEFFERSON 1973, s.Tabelle 5). Die Morbidität der Überlebenden geben WARREN und JEFFERSON (1973) mit 25% an.

Tabelle 4

LETALITÄT BEI BILIO-DIGESTIVEN ANASTOMOSEN

FRANKE u.HOFMANN	1961	4,5%	Choelodochoduodenostomien
KLÖSS	1965	16,0%	Mehrfacheingriffe
SCHRIEFERS	1968	4,3%	ohne nähere Angaben
RUEFF	1972	12,5%	Mehrfacheingriffe
WARREN u.JEFFERSON	1973	8,0%	Hepaticojejunostomien
FASCHING u.KREUZER	1974	6,2%	Choelodochoduodenostomien
HAAS u.VOGT	1974	6,6%	einschl.Mehrfacheingriffe
GRILL	1974	4,9%	einschl.Mehrfacheingriffe
RÜCKERT u.TREDE	1974	3,2%	Choelodochoduodenostomien
STEFANINI	1975	3-4%	ohne nähere Angaben
PAQUET u.GÜTGEMANN	1977	8,0%	ohne nähere Angaben
LEBORGNE	1977	3-4%	ohne nähere Angaben

Tabelle 5

MORTALITÄT BEI OPERATIONEN WEGEN IATROGENER VERLETZUNGEN
UND STRIKTUREN DES GALLENGANGES

THOMAS	1964	30 %
WARREN u.JEFFERSON	1973	13 %
RÜCKERT u.TREDE	1974	23 %

Alle bisherigen Methoden zur Therapie von benignen Strikturen und länger zurückliegenden Verletzungen des Gallenganges stellen somit entweder große, risikoreiche Eingriffe dar oder schaffen unphysiologische Verhältnisse (s.Tab.2). Sie führen häufig zu Komplikationen und in Anbetracht der geringen Primärerkrankung (Cholelithiasis) zu unbefriedigenden Spätergebnissen.

Zahlreiche Autoren versuchten deshalb schon seit Beginn des Jahrhunderts mittels kleinerer Eingriffe eine Wiederherstellung des Galleflusses zu erreichen, die den physiologischen Verhältnissen besser entspräche. Die Hoffnung lag in der zunächst eigentlich einfach und unproblematisch anmutenden plastischen Rekonstruktion der Gallenwege.

C VERSUCHE ZUR PLASTISCHEN GALLENGANGSREKONSTRUKTION MIT- TELS HOMOLOGER UND AUTOLOGER TRANSPLANTE

Nahezu alle homologen und autologen Gewebe, ob frei oder vaskularisiert, fanden bereits als Gallengangersatz im Tierexperiment Verwendung, wenige wurden dagegen auch klinisch erprobt.

Die Ergebnisse der einzelnen Versuche machen vor allem die Problematik einer fehlenden Gefäßversorgung deutlich.

1.) Freie homologe Transplantate:

LEARY u. Mitarb. (1953) machten an 20 Hunden den Versuch einer Gallengangsrekonstruktion mit frei transplantiertem Choledochus, der bis zu 22 Tagen bei 4° Celsius in einer Tyrode-Antibiotikallösung, wie sie von GROSS (1949) zur Vorbereitung von Gefäßen für die Transplantation beschrieben wird, konserviert worden war. Es wurde auf diese Weise eine Choledochusstrecke von ca. 4 cm überbrückt und anschließend mit Polyäthylen - Kathetern geschient. Ein Drittel der Tiere starb innerhalb von 12 Stunden ohne klare Ursache. Ein weiteres Drittel starb zwischen dem 5. und 91. Tag an Transplantatschrumpfung, Verschluß der Endoprothesen, galliger Peritonitis, Leberabszessen und Nekrosen. Bei allen Tieren waren die Transplantate in einer Beobachtungszeit von 40-124 Tagen mäßig bis stark strikturiert, der Choledochus teilweise oder völlig verschlossen, die proximalen Gallengänge erweitert. Das Epithel aller Transplantate war nekrotisch oder fehlte. Auch MYERS u. Mitarb. (1960), die bei 6 Hunden in einer Simultan-Operation Choledochusabschnitte ohne Zwischenlagerung austauschten, hatten ähnliche Mißerfolge. In allen Fällen ging das Epithel verloren und wurde durch Narbengewebe ersetzt. Eine Reepithelisierung im Versuchszeitraum konnte nicht nachgewiesen werden.

Inwieweit bei beiden Versuchen Immun- und Fremdkörperreaktionen eine Rolle spielen, wird in den Arbeiten nicht erörtert. Sicher ist ein guter Teil des Mißerfolges darauf zurückzuführen. Deutlich wird jedoch daneben die Bedeutung der mangelnden Vaskularisation. Am Ende sprechen sich beide Autoren gegen jede weitere Verwendung freier homologer Gewebe zum Gallenersatz aus.

Eine Rekonstruktion des Gallengangs mittels homologer Arterien an 20 Hunden versuchten SANTOS u. Mitarb. (1957). Dabei wurden jeweils 10 Hunden frische und gefrieretrocknete Arterien transplantiert. Außer bei 2 Tieren strikturierten alle Transplantate unter Bildung von Narbengewebe. Die restlichen 2 Tiere verstarben an Cholangitis und Abszeßbildung.

2.) Freie autologe Transplantate:

Die Transplantation von freien autologen Arterien durch SANTOS u. Mitarb. im gleichen Jahr (1957) brachte keine besseren Ergebnisse, obwohl hier das Problem einer Immunreaktion und Abstoßung entfiel. In einem Zeitraum von 123 Tagen wurde durchwegs eine Obstruktion der Transplantate mit Ikterus und Kachexie der Versuchstiere beobachtet. Die Frühmortalität lag insgesamt bei 54%. Auch HARDIN u. KITTELE (1951) fanden auf Grund ihrer Ergebnisse freie Arterien nicht zum Gallengangsersatz geeignet.

Freie homologe und autologe Venentransplantate wurden seit dem ersten Versuch von HORSLEY (1918) an mehreren 100 Tieren als Gallengangsersatz benutzt. Während SHEA u. HUBAY (1948) über 66% Erfolge bei Benutzung freier Venentransplantate über Lord- und Blakemore- Vitallium-Tuben an 21 Hunden berichteten, kamen PEARCE, ULIN u. Mitarb. (1951)

zu der Überzeugung, daß die Verwendung freier Venen mit und ohne Schienung durch Lord-Blakemore -Tuben unpraktikabel ist. Bei 32 Tieren und verschiedenen OP-Methoden beobachteten sie nur einen einzigen klinischen Erfolg mit einer Überlebenszeit von 230 Tagen. Alle anderen Tiere verstarben vorher an den Folgen der Transplantation, die Hälfte der Tiere bereits in den ersten 10 Tagen. Nur 6 überlebten 31 Tage. Die Hauptursachen waren Strikturen, Verlegung durch Konkreme, Anastomoseninsuffizienzen, Nekrosen mit Perforation und völlige Inkrustation der Vitallium-Tuben. Nachdem das Endothel der Venen rasch zugrundegegangen war und durch Granulationsgewebe ersetzt wurde, war keine erneute Epithelisierung mehr festzustellen. Ein Teil der Transplantate, der in körpereigenem, vaskularisiertem Omentum eingebettet war, wurde länger als die anderen von Nekrosen verschont und zeigte zunächst histologisch eine Kapillareinsprossung, die aber auf Dauer nicht mit der Gewebszerstörung durch die Gallebestandteile standhalten konnte. LORD u. CHENOWETH (1943) fanden bereits in der ersten postoperativen Woche bei 40% der mit einem freien Ventransplantat versorgten Tiere, Leckagen und erhebliche Strikturen. MC MURRAY u. JONES (1955) hatten gleiche Fehlschläge mit freien autologen Venen zu verzeichnen.

Auch die Teilerfolge, die BELZER u. Mitarb. (1965) mit autologen Venen-Patches an 8 von 20 Ziegen erzielten, beruhten lediglich auf einer Schrumpfung des Defektes infolge narbiger Kontraktur. Bereits innerhalb der ersten 6 Wochen waren die Patches bis teilweise zu $1/8$ ihrer ursprünglichen Größe zusammengeschrumpft. Bei einem Teil der Tiere wurde die Schrumpfung durch Bindegewebsbildung soweit ausgeglichen, daß ein normal weites Lumen der überbrückten Cholelithusstrecke bestehen blieb. Über der Narbe kam es wieder zu einem völligen Zusammenschluß der Epitheldecke. Bei den übrigen Tieren jedoch führte die Schrumpfung zu erheblichen Strikturen mit allen bereits bei den anderen Autoren beo-

bachteten nachteiligen Folgen. Gleiches versuchten MICHIE u. GUNN (1964) mit geringem Erfolg am Menschen. Sie konnten nur über 1 Patienten mit Venen-Patch berichten, der bis zu 10 Monate nach Operation klinisch unauffällig war.

Aus demselben Grund scheiterten die Versuche einer Choledochusplastik mit autologem, nicht vaskularisiertem Ureter von SEDGWICK (1951) an 3 Hunden und MANFREDI (1954), der über eine Frühmortalität von 30% berichtet, sowie die Versuche mit freiem autologem Eileiter von BONAMINE u. Mitarb. (1952). Eine rasche Zerstörung der inneren Wandschichten der Transplantate durch Galle und eine in der Folge entstehende chronische Entzündung mit Bildung von Narbengewebe wurde von allen diesen Autoren beobachtet.

Bei Versuchen mit freien autologen Voll- und Spalthaut-transplantaten kamen darüberhinaus noch die Nachteile einer umständlichen Operationstechnik bei der Neuschaffung eines lumenhaltigen Gebildes - meist war ein zweizeitiges Verfahren nötig - mit dem Risiko zusätzlicher Nahtinsuffizienzen und Strikturen, sowie die Gefahr einer Cholestase wegen Kaliberschwankungen hinzu. Gleiches gilt für Faszien- und Peritoneum-Transplantate. Weder MC CORRISTON u. MC KENZIE (1948 - Voll- und Spalthaut-Transplantate eingebettet in Omentum bei Hasen und Hunden), noch HARDIN u. KITTLE (1951- Spalthaut) konnten über Erfolge berichten. Auch REMINE u. GRINDLEY (1954) erzielten mit freien und gestielten (d.h. zuvor in Omentum eingebetteten) Spalthaut-Transplantaten, die sie zwischen proximalen Gallengang und Duodenum interponierten, nur einen geringen Erfolg. Während die freien Transplantate in einem Beobachtungszeitraum zwischen 3 und 25 Monaten durchgängig blieben, überlebte von den Tieren mit gestielten Transplantaten nur die Hälfte bei guter Gallenwegsfunktion diesen Zeitraum. Etwas bessere Ergebnisse erhielten SCHATTEN et al (1957). Bei 23 Hunden mit Spalt-

haut-Transplantaten entwickelten sich jedoch auch hier in 31% der Fälle Strikturen. ANDERSON u. HOERR (1956), konnten zwar 6-7 Monate nach Interposition in Omentum eingebetteter Hauttransplantate beobachten, daß die Haut verschwunden und durch körpereigenes Granulationsgewebe völlig ersetzt worden war, mußten aber in der Folge ebenfalls Strikturen und eine fehlende Reepithelisierung erkennen.

Alle genannten Autoren stimmen darin überein, daß Hauttransplantate grundsätzlich zur Strikturierung neigen, eine Neupithelisierung wurde nicht gesehen.

Bei Verwendung von Faszien-Transplantaten fanden LORD u. CHENOWETH (1953) nur bei 2 von 9 Tieren Strikturen, die sie auf abgegangene "verlorene" Vitallium-Drains zurückführten. Anzeichen einer Reepithelisierung fehlten auch hier.

Ein Versuch mit Peritoneum-Transplantaten - ebenfalls von LORD u. CHENOWETH (1953) - schlug völlig fehl. In kürzester Zeit kam es zum Verschluß fast aller Transplantate. Jedoch berichtet WEBER (1980) über eine Patientin, die 2 Jahre nach Verschluß eines Choledochusdefektes mit einem Peritoneum-Patch völlig beschwerdefrei war und im Cholangiogramm einen normal-kalibrigen Gallengang aufwies.

3.) Vaskularisierte autologe Transplantate:

Wegen der bei allen nicht vaskularisierten organischen Geweben beobachteten Tendenz zur Nekrose kommt in der Literatur der fünfziger Jahre immer mehr die Forderung nach einem vaskularisierten Gallengangersatz auf. Einen solchen zu schaffen, wurden oft umständliche Techniken versucht und zeitraubende Operationen unternommen. Die Ergebnisse waren anfangs nur wenig besser als bei Verwendung freier Transplantate.

ULIN u. SHOEMAKER (1955) verpflanzten an 10 Hunden zunächst ein Stück der körpereigenen Vena jugularis externa in das

Omentum des rechten Oberbauches und interponierten es nach Vaskularisation 6 Wochen bis 3 Monate später in einer zweiten Sitzung End-zu-End über einem Polyäthylen-Tubus in den Ductus choledochus. Die Beobachtungszeit betrug maximal 10 Monate. Außer bei 2 Tieren waren alle Transplantate zu ca. 2/3 des Durchmessers strikturiert. Eine Cholestase und aufsteigende Cholangitiden mit Leberabszessen waren die Folge. Die histologischen Ergebnisse stellt Ulin bei allen Tieren als enttäuschend dar. Anzeichen einer Epithelisierung waren nicht nachweisbar. Die Mortalität betrug 40 %.

11 Jahre später versuchten LINDENAUER u. CHILD (1966) noch einmal eine Interposition mit vaskularisierten körpereigenen Venen. Wieder waren Nekrosen der Transplantate, Peritonitis, Strikturen und Cholestase, sowie eine maximale Überlebenszeit von nur 3 1/2 Monaten das Ergebnis.

RIEGER u. Mitarb. (1953) benötigten für den Gallengangersatz mit vaskularisiertem körpereigenem Ureter sogar 3 Operationsschritte im Abstand von mehreren Wochen. Da von zu engem Lumen, mußte der Ureter auf das Dreifache seines Durchmessers dilatiert werden. Von 11 Hunden starben 5 kurze Zeit nach Operation an Anastomoseninsuffizienzen und Peritonitis. Bei den übrigen (1-6 Monate) waren eine schwere chronische Cholangitis und Hepatitis, Leberatrophie und Dilatation der proximalen Gallenwege festzustellen. Die Autoren mußten zu dem Schluß kommen, daß die Verwendung von Ureter zum Gallengangersatz mit der von ihnen beschriebenen Methode nicht praktikabel ist.

KIRBY u. FITTS (1950) und später WALLENSTEIN u. HOLMSTRÖM (1959) zeigten, daß vaskularisiertes Jejunum prinzipiell zum Gallengangersatz geeignet sei, räumten aber ein, daß die Weitlumigkeit der Jejunumsegmente leicht zu Blindsackbildung und Cholestase führen könne. Während KIRBY u. FITTS bei 7 Hunden in einer Beobachtungszeit von 3-5 Monaten und

bei 2 Hunden in einer Beobachtungszeit von 9 bzw. 13 Monaten mit Ausnahme von 3 Fällen einer Inkrustation der Gummिट-Drainage keine Strikturen, Entzündungsreaktionen oder sonstige Veränderungen der Gallengänge oder der Leber beobachteten, starben bei WALLENSTEIN u. HOLMSTRÖM von 13 operierten Hunden zunächst 8 an galliger Peritonitis infolge einer Anastomoseninsuffizienz. 5 Todesfälle wurden auf die schwierige Anastomosentechnik bei unterschiedlichen Lumina und auf eine absichtlich weitmaschige Naht (um Stenosen zu vermeiden) zurückgeführt. 2 Tiere starben an einer Insuffizienz der End-zu-Endanastomose des Jejunums. Von den überlebenden Tieren mit einer Beobachtungszeit zwischen 172 und 350 Tagen wiesen 2 eine Dilatation der extra- und intrahepatischen Gallengänge mit Cholangitis bzw. eine Stenose auf. Eine Konkrementbildung in 3 Fällen führen WALLENSTEIN u. HOLMSTRÖM auf eine Cholestase infolge unterschiedlicher Lumina von Choledochus und Jejunumtransplantat zurück. Über die Beschaffenheit des Epithels wird weder bei WALLENSTEIN u. HOLMSTRÖM, noch bei KIRBY u. FITTS berichtet.

Eine hohe Rate von Cholangitiden bei Gallengangersatz durch Jejunum beobachteten COLE u. Mitarb. (1948).

Angesichts der bisherigen Veröffentlichungen liegt ein Versuch nahe, über den MÜHE (1970) berichtet und der zuvor bereits einmal von MOLINEUS (1913) - allerdings nur an Leichen - unternommen worden war, nämlich der Gallengangersatz mit Appendix vermiformis. Der Vorteil des geringeren Operationsrisikos gegenüber der Ausschaltung eines Jejunumsegmentes und der Vorteil ähnlicher Lumenverhältnisse von Choledochus und Wurmfortsatz liegen auf der Hand, das Risiko eines Ileus durch das hochgeschlagene Colon ebenso (MÜHE berichtet von einem Fall). In einer Beobachtungszeit von 40 bis 192 Tagen traten an den Anastomosen keine Strikturen auf. Eine Dilatation der proximalen Gallengänge und histo-

logische Zeichen einer Cholestase und Cholangiolitis bei 3 von 6 Tieren führte MÜHE auf eine Verlegung der durchwegs inkrustierten Polyäthylendrainagen zurück. Auf jeden Fall gelang es MÜHE, zu zeigen, daß das Oberflächen- und Drüsenepithel des Caecums dem Gallefluß gegenüber resistent blieb. Ein befriedigendes Ergebnis konnte jedoch auch in diesem Versuch nicht erzielt werden. Die kleine Fallzahl und die kurzen Versuchszeiten lassen zudem eine endgültige Aussage über den weiteren Verlauf ebensowenig zu, wie bei KIRBY u. FITTS.

Selbst DRAGOJEVIC, LANDES u. Mitarb. (1978), die bei 16 Hunden lediglich einen Jejunum-Patch unter Verzicht einer Gallengangsdrainage in den längsinzidierten Choledochus einnähten, hatten eine Mortalitätsrate von 50% in den ersten 3 Wochen, wobei 5 Tiere an einem Invaginationsileus und 3 Tiere an den Folgen einer Nahtinsuffizienz verstarben. Bei den übrigen Tieren beobachteten DRAGOJEVIC u. Mitarb. jedoch ein reizloses Einheilen des Transplantates und in einem Zeitraum bis zu einem Jahr freie Durchgängigkeit der überbrückten Choledochusstrecke ohne Hinweis auf Konkremente oder narbige Strikturbildung, sowie eine suffiziente Transplantatversorgung durch die Mesenterialgefäße. Das ursprüngliche Jejunumepithel des Transplantates war bei geringer Atrophie der Muscularis propria die ganze Zeit über intakt. LANDES, HORSCH u. Mitarb. (1980) führten nach dieser Methode auch eine Choledochuserweiterungsplastik an 3 Patienten mit einer postoperativen Beobachtungszeit von 8-30 Minuten mit gutem Erfolg durch.

Über eine Interpositionsplastik an 33 Hunden mit gestielter, zu einem Lumen geformter Gallenblasenwand, berichtet PROKSCHA (1975). Von den Versuchstieren überlebten nur 15, also weniger als die Hälfte, die ersten 30 Tage. Nur 4 Tiere konnten zwischen 50 und 120 Tage beobachtet werden. To-

desursachen waren gallige Peritonitis nach Anastomoseninsuffizienz (6 Fälle), mechanischer Ileus aufgrund von Verwachsungen, Magen-Darmulcera, Endokarditiden und Hyperthermie. Bei einem Drittel der postmortal makroskopisch und histologisch untersuchten Tiere wurden Stenosen der Anastomosen gefunden, zum Teil auch eine völlige Schrumpfung des Transplantates. Bei 5 Tieren waren die proximalen Gallengänge gestaut. Entzündliche Reaktionen der Gallengänge fanden sich vor allem im Zusammenhang mit Gallengangsdrainagen. Die Tatsache, daß es bei 4 Tieren nicht gelang die Gefäßversorgung des Transplantates zu erhalten, - eine Nekrose der Transplantate war die Folge - macht die hohen Anforderungen der Methode an das präparative Können des Operateurs deutlich. Als positiv zu werten ist, daß bei fast allen Transplantaten mit intakter Gefäßversorgung während der ganzen Versuchszeit das für die Gallenblase typische einschichtige, zylindrige Schleimhautepithel erhalten blieb. Die klinische Relevanz der Methode sei dahingestellt, da es sich bei den meisten Patienten mit langstreckigen Choledochusstenosen um bereits cholezystektomierte, häufig mehrfach operierte Patienten handelt.

Ohne klinische Relevanz aber doch erwähnenswert ist der Gallengangsrekonstruktionsversuch eines aus Magenwand gebildeten Interponates von HEIMLICH u. GITLITZ (1961) an 14 Hunden, die sich auf einen Fallbericht ARIANOFFS (1957) über eine Choledochusinterposition mit Magenwand an einem Patienten stützen (Patient war 4 Monate postoperativ wohl-auf). Die Hälfte der von HEIMLICH u. GITLITZ operierten Tiere starb in den ersten 14 Tagen, weitere 5 Tiere mit Strikturen an den Anastomosen und Zeichen einer schweren Cholestase und eines gestrointestinalen Refluxes starben innerhalb des ersten halben Jahres. Bereits SCHRAGER (1932) u. Mitarb. und HOAG (1937) hatten mit wenig Erfolg gestielte Mucosa-Lappen des Magens transplantiert. Diese

Versuche seien hier aufgeführt, um zu zeigen, welche ausgedehnte und risikoreiche Operationen bei Schaffung unphysiologischer Verhältnisse von verschiedenen Autoren versucht wurden.

4.) Vor- und Nachteile organischer Transplantate und die Bedeutung der Vaskularisation von Gallengangsprothesen:

Aus den oben angeführten Versuchen ergibt sich, daß nicht-vaskularisierte homologe und autologe Gewebe rasch nekrotisieren oder bindegewebig vernarben, was einerseits zu Anastomoseninsuffizienzen und massiven Entzündungsreaktionen, andererseits zu Strikturen und Cholestase führt.

Alle bisherigen Versuche mit freien Transplantaten haben gezeigt, daß eine sekundäre Gefäßeinsprossung bzw. Gefäßneubildung mit dem Zerstörungsprozess des Gewebes durch Galle nicht schritthalten kann. Vorhandenes Epithel geht zugrunde, eine erneute Epithelisierung wurde in keinem Fall beobachtet.

Bei den homologen Geweben kommt es zusätzlich zu Immunabwehrreaktionen und folglich zur Gewebsautolyse.

Tabelle 6

NACHTEILE FREIER AUTOLOGER UND HOMOLOGER GEWEBE BEI VERWENDUNG ALS GALLENGANGSERSATZ:

1. Nekrosen und Nahtinsuffizienzen
2. Bildung von Strikturen und Narbengewebe
3. Cholangitiden und Cholestase
4. Keine Epithelisierung
5. Bei homologen Geweben:
Immunreaktionen und Gewebsautolyse

Bei den vaskularisierten autologen Transplantaten finden wir gelegentlich in Abhängigkeit von der Art der verwendeten Gewebe bessere Ergebnisse und längere Überlebenszeiten. Strikturen und Nekrosen sind weniger häufig. Eine Beständigkeit des ursprünglichen Epithels konnte in einigen Fällen nachgewiesen werden.

Andererseits kommt es oft zu einer Cholestase durch Blindsackbildung bei stark unterschiedlichen Lumina von Choledochus und Transplantat (z.B. Jejunum). Häufig sind technisch schwierige und umständliche Operationen (Lumenneubildung) mit der Gefahr zusätzlicher Strikturen und Nahtinsuffizienzen und die Verlagerung gestielter Organsegmente durch den ganzen Bauchraum (Briden-Ileus) nötig, deren Operationsrisiko das einer biliodigestiven Anastomose übersteigt.

Tabelle 7

NACHTEILE VASKULARISierter AUTOLOGER GEWEBE BEI VERWENDUNG ALS GALLENGANGSERSATZ:

1. Häufig ausgedehnte Operationen zur Mobilisierung des Transplantates (z.B. Jejunum oder Colon)
2. Schwierige Operationstechniken (Lumenbildung, zweizeitige Eingriffe)
3. Cholestase bei Blindsackbildung durch unterschiedliche Lumina
4. Unbeständigkeit gegenüber Galle
5. Strikturen, Narbenbildung, Cholangitiden.

Auch die vaskularisierten organischen Transplantate stellen also noch keine zufriedenstellende Lösung aller Probleme der Gallengangsrekonstruktion dar.

Es bleibt jedoch die Erkenntnis, daß ein organisches Transplantat nur dauerhaft Gallengang ersetzen kann, wenn es von vornherein vaskularisiert ist oder wenn es gegenüber der fließenden Galle solange resistent ist, bis eine ausreichende Gefäßversorgung stattgefunden hat. Letzteres ist bei den bisher untersuchten organischen Transplantaten nicht der Fall.

D DER ALLOPLASTISCHE GALLENGANGSERSATZ:

Gemessen an den oben aufgestellten Forderungen nach einer einwandfreien Gefäßversorgung und einem intakten Epithel bzw. der zügigen Reepithelisierung eines Gallengangsersatzes, scheinen alloplastische Gallengangsprothesen bei allen Vorteilen der Beständigkeit gegenüber Galle und der relativen Gewebsfreundlichkeit von vorneherein zum Scheitern verurteilt zu sein. Tatsächlich waren auch die meisten Versuche einer Gallengangsrekonstruktion mittels alloplastischer Materialien auf längere Zeit nicht erfolgreich. Dennoch wurde bis heute eine Vielzahl von Versuchen mit immer neueren alloplastischen Materialien unternommen.

1.) Versuche zur Gallengangsrekonstruktion mittels Gummi:

Seit der ersten Überbrückung operativer Choledochusdefekte mittels Gummrohr durch JENCKEL (1905), v.STUBENRAUCH (1906), KEHR (1909) u. SULLIVAN (1909) wurden von zahlreichen Autoren immer wieder Gummiprothesen implantiert, teils als echte Interponate, wie sie von GERLACH (1926) in einer großen Rückschau über die ersten 30 Jahre des Gallengangsersatzes dargestellt sind, teils als intrahepatische Drainagen (GOHREBRANDT 1943), transduodenale und verlorene Drainagen (VOELCKER 1911) und als T-Drainagen (KEHR 1913), wie sie noch heute zur Überbrückung der unmittelbar postoperativen Phase verwendet werden.

Einerseits beliebt wegen ihrer Weichheit und Biegsamkeit auch nach längerem Kontakt mit Galle führen alle Gummiprothesen andererseits auf die Dauer zu einer erheblichen Konkrementbildung und in der Folge meist zu einem Verschuß der Gallenwege, zu Fremdkörperreaktionen und zu chronischen Entzündungen mit Fibrose. Dies wurde in umfangreichen Versuchen von vielen Autoren bestätigt (zuletzt von LARY u. SCHEIBE 1952 an 44 Hunden in einer Beobachtungszeit von 64 Tagen.)

2.) Metalle als Gallengangsersatz

Auch die 1941 von PEARSE erstmals propagierten Vitallium-Tuben brachten trotz vereinzelter Langzeiterfolge als Dauerdrainage keine befriedigenden Ergebnisse bei Verwendung als Interponat.

So berichtete PEARSE (1955) über einen Patienten mit einer Überlebenszeit von 15 Jahren bei guter Funktion der implantierten Drainagen, sowie über 4 weitere Langzeiterfolge, COLE u. Mitarb. (1945) über eine zweijährige Beobachtungszeit ohne Konkrementbildung und MC GOON (1960) über 7 erfolgreich mit einem Vitallium-Tubus versorgte Patienten mit einem beschwerdefreien Verlauf von 11 Jahren. In einer großen Zahl von mit Vitallium-Prothesen versorgten Menschen und Tieren waren dies die Ausnahmen. Zwar wurde Vitallium im Gegensatz zu Gummi vom Gewebe gut toleriert (COLE et al 1945), jedoch verhinderte auch die von PEARSE eingeführte Lasche nicht das Abwandern der Tuben (AXHAUSEN 1964).

Die Bereitschaft von Vitallium-Prothesen zur Korrosion und Konkrementbildung war wesentlich geringer als bei Gummi, aber sie war deutlich vorhanden. PEARSE (1946) führt in seinem Bericht über 99 End-zu-End-Anastomosen des Gallengangs mit Vitallium-Drainagen 12 Fälle von Obstruktion an. Wesentlich schlechter waren die Ergebnisse bei Benutzung als Drainage für eine biliodigestive Anastomose. MC GOON u. CLAGETT (1960) berichteten über eine Zusammenstellung aller an der Mayo-Klinik zwischen 1944 und 1960 durchgeführten Gallengangsrekonstruktionen mit Benutzung von Vitallium-Tuben. Sie stellten fest, daß bei einem Drittel der 48 Patienten mit Vitallium-Dauerdrains, der durch Konkremente verschlossene Tubus in einer zweiten Operation wieder entfernt werden mußte. Mit befriedigenden Ergebnissen an 56% der Patienten bei zugegeben schwierigen Fällen schneidet dieses Kollektiv noch besser ab als die Serien von COLE et al (1945), LAHEY u. PYRTEK (1950), BOREN u. WALTERS (1955),

CATELL (1956), und WALTERS (1959), die deshalb schon frühzeitig von der Benutzung von Vitalliumprothesen wieder abkamen. Auch CHENOWETH (1948), PINES (1947) und NEIBLING (1947) teilen auf Grund ihrer Ergebnisse diese Meinung. Bei allen Fällen, in denen Vitallium als echtes Interponat zur Überbrückung eines Choledochusdefektes verwendet wurde, berichten sowohl PEARSE (1946), als auch MC GOON u. CLAGETT (1960) über totale Mißerfolge.

Bessere Ergebnisse erhoffte man sich von den geschmeidigeren und im Gegensatz zu Vitallium gut zuschneidbaren Prothesen aus Tantalum-Mesh, da es hier dem körpereigenem Gewebe möglich war, in die Maschen des Metallnetzes einzuwachsen. Dies erforderte allerdings, wie bei allen Versuchen mit Mesh-Tuben, ein zweizeitiges Operationsverfahren. Das Transplantat mußte zuerst in Omentum oder Faszie eingebettet werden um ein dichtes Lumen zu bilden.

Während BINKLEY, PALMER u. MC CORKLE (1947) über einen erfolgreichen Versuch mit von Rektusfaszie umgebenen Tantalumprothesen ohne Insuffizienz und Obstruktion durch Gallenausfällung für eine Dauer von 190-260 Tagen berichteten, ja sogar eine Auskleidung mit Mukosa zu beobachten glaubten, stellten HOOPER u. SHACKELFORD (1962) in einem Versuch an 17 Hunden mit einer Laufzeit von 7-158 Tagen bei allen Tieren Strikturen und Cholangitiden fest, die zumeist erheblich waren und ernsthafte Komplikationen verursachten. Anzeichen einer Epithelisierung wurden nicht gefunden.

3.) Versuche mit Kunststoffprothesen

Auch Kunststoffe, wie Polyäthylen, Polyvinyl und Silikon führten als Gallengangersatz - wie auch als Ersatz anderer lumenhaltiger Gewebe - nicht zu dauerhaften Erfolgen.

Die Rekonstruktionsversuche mit Polyäthylentuben von GRINDLEY u. MANN (1947), PICCOLI u. MAURO (1951), HEPP (1951),

und NANNICINI u. AGLIETTI (1959) zeigen immer wieder die gleichen Nachteile auf: Eine feste Verbindung mit dem Empfängerewebe wurde auf Dauer nicht erreicht. Es kam zum Abwandern der Tuben mit nachfolgender Stenosierung und Kontraktion des zurückgebliebenen narbigen Ganges. DOGLIOTTI (1954) spricht sich deshalb schon früh gegen die Verwendung des Polyäthylentuben als Gallengangsersatz aus.

NANNICINI u. AGLIETTI (1959) gelang es bei Verwendung längerer Tuben mit langstreckiger Überlappung von Tubus und Gallengang und mehrfacher Naht, die Prothesen etwas länger am Ort zu halten. Sie erreichten aber damit nur Überlebenszeiten bis zu 10 Monate, wobei bei allen Tieren eine starke Dilatation der proximalen Gallengänge festzustellen war.

Die Inkrustationsneigung von Polyäthylen kommt der von Gummi gleich. HOOPER u. SHACKELFORD (1962) fanden in ihrem Versuch bei allen Tieren, bei denen die Polyäthylentuben nicht spontan abgingen, einen völligen Verschuß derselben, der fast immer zum Tode führte. MÜHE (1970) berichtet bei Verwendung von Polyäthylentuben als Drainagen über Verschlüsse bei 50% der Tiere schon nach 4 Monaten. Die meisten anderen Autoren, die Polyäthylen-Drains nach Gallengangsoperationen benutzten kamen zu ähnlichen Ergebnissen (LEARY 1953, ULIN 1955).

REMINE u. GRINDLEY (1954) erprobten an 7 Hunden Polyvinyl-Schwamm-Prothesen (Ivalon) als Interponate zwischen Gallengang und Duodenum, eingebettet in hochgeschlagenes Omentum und mit Polyäthylen-Drainagen versehen. Alle Tiere (4), bei denen der Plastikschwamm nicht spontan abging, starben innerhalb der ersten 3 Monate. Bei den übrigen war der Choledochus zum Duodenum durchgewachsen. Die Polyvinyl-Prothese war abgewandert. BERGAN u. Mitarb. (1962) versuchten auf den Erfahrungen GRINDLEY'S aufbauend eine Choledochusinterposition mit vaskularisierten Polyvinyl-Schwamm-Prothesen

an 21 Hunden. In einem zweizeitigen Verfahren wurden die Prothesen zunächst in Omentum eingepflanzt, um eine Vaskularisation und Epithelisierung zu ermöglichen, und kurze Zeit später das vaskularisierte Transplantat in den Gallengang interponiert. Anastomosen-Insuffizienzen mit frei in Fisteln und Abszeßhöhlen liegenden Transplantaten nach 14-37 Tagen und eine Cholestase infolge starker Inkrustation, sowie schwere entzündliche Veränderungen der Leber und Gallenwege innerhalb eines Jahres waren die Folge. Die Gefäßversorgung konnte das Interponat nur kurzzeitig schützen, auf Dauer aber Strikturen und Inkrustation nicht verhindern. Über eine starke Inkrustationseigung von Polyvinyltuben bei Verwendung als Drainagen berichteten u.a. WALLENSTEN u. HOLMSTRÖM (1959).

Eine deutliche Herabsetzung der Konkrementbildung gegenüber Gummi-, Vitallium- und Polyäthylen-Prothesen beschrieben SANISLOW u. ZUIDEMA (1963) bei Silikon-Tuben. Sie konnten über eine gute Funktion von Silikon-Choledochusinterponaten bis zu 9 Monaten berichten. CANTOR (1964) beobachtete 6 Patienten mit guter Funktion und Durchgängigkeit der implantierten Silikon-Prothesen zwischen 60 und 180 Tagen, wobei 4 Patienten erst 60 Tage die Operation überstanden hatten. Auch BLUM u. Mitarb. (1963), die Silikon als Ureterersatz verwendeten, betrachteten ihren Versuch als Erfolg. BRADLEY u. Mitarb. (1967) dagegen zeigten alle Nachteile der Silikon-Tuben auf. Fehlende Integration und Verankerung der Implantate führten häufig zum Abwandern der Tuben mit nachfolgender Striktur des umgebenden, neugebildeten Bindegewebes. Von 19 Tieren starben in den ersten 9 Monaten 5 an Strikturen nach Abwanderung der Prothesen. Bei allen übrigen war eine deutliche Dilatation der proximalen Gallenwege, in einem Fall mit fast völligem Verschuß durch Konkremente, festzustellen. Das rundum angelagerte Omentum war nicht adhärent. Die längste Beobachtungszeit betrug 12 Monate.

Obwohl BRUDENELL (1954) zeigen konnte, daß im Gegensatz zu Gummi auf Silikon weder Bakterien noch Pilze wachsen, fanden sich bei den meisten von BRADLEY'S Tieren chronische Cholangitiden.

Gegen eine Verwendung von Silikon als T-Drainagen spricht sich CANTOR (1964) aus. Er beobachtete, daß schon geringe Knicke und kleinste Verletzungen der Tuben, wie sie an den Winkelstellen unvermeidbar sind, zu Rissen und zum Auseinanderbrechen der Tuben führen können.

SANTOS u. Mitarb. (1957) versuchten eine Gallengangsrekonstruktion mit Interponaten aus Nylon-Mesh an 10 Hunden. 6 Tiere starben in einem Zeitraum von bis zu 210 Tagen mit einer massiven aufsteigenden Cholangitis, nur 4 überlebten 8-10 Monate. Bei diesen Tieren lagen die Nylon-Tuben frei in einem neugebildeten Gang aus Narbengewebe. Immerhin konnte Santos eine Epithelauskleidung dieses narbigen Ganges beobachten.

Erfolgreicher war der Versuch von SHERMAN u. Mitarb. (1963) mit Acrylat-Amid-Prothesen, wobei SHERMAN die Bedeutung einer festen "biologischen" Verbindung von körpereigenem Gewebe und Implantat hervorhob. Wie REMINE u. GRINDLEY (1954) wollte er diese durch Bindegewebeinsprossung in eine poröse Prothese erreichen. Jedoch bettete er, im Gegensatz zu REMINE, die Prothesen nicht vor der Interposition für mehrere Wochen in Omentum oder Faszie ein, sondern interponierte sie sofort in den Gallengang. Um das Einwachsen zu erleichtern, hatte er die porösen Acrylat-Amid-Tuben mit Dacron-Strumpf überzogen. Von den 37 Tieren überlebten nur 11 mehr als 4 Monate, 4 davon zwischen 19 und 31 Monaten. Sämtliche Prothesen waren zufriedenstellend fixiert. Bei keinem Tier fanden sich Konkremente, bei allen jedoch geringe Cholangitiden und eine Dilatation der proximalen Gallenwege unterschiedlichen Ausmaßes.

Die bisher wohl besten Ergebnisse mit Alloplastiken finden wir in den Berichten über Teflon-Prothesen. Entsprechend viele Autoren haben sich damit befaßt. Während MYRIN (1960), der bei 10 Patienten Teflontuben als Schiene für Hepatikoduodenostomien und Hepatikojejunostomien benutzte, noch schlechte Resultate erzielte, konnten HALLBERG u. JONSON (1960) deutliche Erfolge aufweisen. Bei den 10 Patienten MYRINS kam es wegen der rauhen Innenwand der noch gebohrten Teflontuben in 5 Fällen zu einem Verschuß, bei den übrigen Tuben zu Spontanabgängen und Cholangitiden. Ein Großteil der Patienten mußte nachoperiert werden, nur ein Tubus funktionierte über 2 Jahre ohne Einschränkung.

HALLBERG u. JONSON beobachteten dagegen bei 5 End-zu-End-Anastomososen des Choledochus über einem Teflon-Drain und 6 Defektüberbrückungen mittels eines Teflon-Interponates an Hunden nur einen Fall von mäßiger Galleausfällung in einer Beobachtungszeit bis zu 18 Monaten. Die Autoren räumen zwar ein, daß auch bei Teflon geringe Fremdkörperreaktionen ebenso wie bei anderen Materialien möglich sind. LE VEEN u. BARBERIO hatten schon 1949 über Fremdkörperreaktionen bei Teflontuben berichtet. Anzeichen einer chronischen Entzündung oder einer Cholestase fanden HALLBERG u. JONSON in der beobachteten Zeit aber nicht. Auch die Leberhistologie ergab keine krankhaften Veränderungen. Zu den gleichen Ergebnissen kamen KRAMISH u. Mitarb. (1959), INGALLS (1961) und DUNPHY u. STEPHENS (1962), (die allerdings nur eine Beobachtungszeit von 7 Wochen anführen konnten). Bei allen Autoren stellte sich jedoch immer wieder die fehlende biologische Verbindung als Problem dar.

Über eine freie Durchgängigkeit und gute Funktion des Gallenganges bis zu 2 Jahren nach Implantation eines Teflontubus bei einem Patienten berichteten THOMAS et al 1964.

Dagegen stellte LUDWICK (1969), der an 12 Hunden und 10 Rhesusaffen Choledochusdefekte mit Teflonprothesen überbrückte, bei 7 Tieren im Laufe eines Jahres eine massive

Dilatation der proximalen Gallengänge und eine Dislokation der frei im Gallengang liegenden Tuben fest. Die proximalen Gallengänge der übrigen Tiere (68%) waren ebenfalls gering dilatiert. Beide Choledochusenden waren über dem Tubus durch eine bindegewebige Kontraktur fest zusammengewachsen. Übrig blieb ein schmaler, mäßig strikturierter Wulst aus Kollagen-Narbgewebe ohne Epithel. LUDWICK kommt deshalb zu dem Schluß, daß Teflontuben am besten als vorübergehende Prothesen zu verwenden seien mit späterer Reoperation und Resektion der strikturierten Zone, sowie anschließender End-zu-End-Anastomose des Gallenganges.

THULIN u. DAHLGREN (1972) versuchten ein solches zweizeitiges Verfahren, indem sie an 7 Hunden zunächst eine Teflonfistel nach außen mit dem Choledochus anastomosierten. Nach Bildung eines bindegewebigen Ganges um die Fistel sollte diese entfernt und der neue Gang mit dem Duodenum anastomosiert werden. Bei allen Tieren, außer einem, kam es entweder zu einem vorzeitigen spontanen Abgang der Teflonfistel oder zu einem Verschluß innerhalb von 15 Wochen. Nur 2 Tiere überlebten die zweite Operation länger als 1 Woche. In beiden Fällen lag nach 12 Monaten eine Kontraktion des bindegewebigen Ganges mit Erweiterung der intrahepatischen Gallengänge vor. Eine Epithelisierung hatte nicht stattgefunden. Bei 2 Patienten, bei denen THULIN u. DAHLGREN nur den ersten operativen Schritt durchführten, mußte ein zweiter zur Drainage eingebrachter austauschbarer Teflontubus mehrmals innerhalb einer Beobachtungszeit von 12 Wochen wegen Konkrementbildung gewechselt werden.

Eine echte Chance als dauerhafter Gallengangersatz bei kleineren Choledochus-Defekten hat möglicherweise eine Patch-Erweiterungsplastik mit großporig gestricktem Teflon, wie sie von KIRCHNER u. Mitarb. (1978) beschrieben wurde. In einer zweijährigen Beobachtungszeit fand KIRCHNER bei 15 Hunden mit Teflon-Patch ein Einwachsen von Fibroblasten,

die Bildung einer bindegewebigen Matrix und den Zusammenschluß der Epitheldecke über der Innenseite des Patches. Ein ungehinderter Galleabfluß über 2 Jahre ohne Hinweis auf eine Konkrementbildung, erneute Strikturen oder Leberveränderungen waren die Folge. Inwieweit ein ähnlicher Erfolg mit ganzen Interponaten zur Überbrückung von Streckendefekten des Choledochus erzielbar sein wird, bedarf einer weiteren experimentellen Beobachtung.

4.) Die Nachteile von Alloplastiken:

Aus den hier aufgeführten Versuchen sind folgende Schlüsse zu ziehen:

Alloplastiken gehen in der Regel keine feste Verbindung mit dem Empfängergewebe ein und bieten nicht die Möglichkeit einer Epithelisierung. Sie neigen zur Konkrementbildung, zu Fremdkörperreaktionen und zum Abgleiten, was auch durch verschiedenste Arten der Fixation nicht verhindert werden kann und fast regelmäßig narbige Strikturen zur Folge hat. Gallenwegsobstruktionen und Anastomoseninsuffizienzen sind häufige Komplikationen. Dies läßt die hier vorgestellten Interponate und Endoprothesen als dauerhaften Gallengangsersatz ungeeignet erscheinen.

Tabelle 8

NACHTEILE BEI VERWENDUNG ALLOPLASTISCHER MATERIALIEN ALS GALLENGANGSERSATZ:

1. Keine feste Verbindung mit dem Empfängergewebe (Gefahr des Abwanderns und der Anastomosen-Insuffizienz)
2. Konkrementbildung und Inkrustation
3. Fremdkörperreaktionen und Cholangitiden
4. Keine Epithelisierung.

Auch bei den wenigen Versuchen, bei denen eine biologische Fixation mittels poröser oder netzartig gewebter Tuben erreicht werden konnte (Acrylat-Amid, gestrickte Teflon-Patches), gelang keine Epithelisierung des neugebildeten Ganges. Über Langzeitergebnisse, vor allem bei der klinischen Anwendung dieser Materialien, ist nichts bekannt.

Sogar als Interponat für eine begrenzte Zeit, so z.B. zur Schienung eines sich aus dem Bindegewebe des Empfängers neubildenden Gallenganges, wie sie einige der genannten Autoren vorschlugen, ist alloplastisches Material bislang abzulehnen. Das erhöhte Risiko eines Zweiteingriffes im vernarbten Operationsgebiet zur Wiederentfernung des Tubus ist gegenüber den geringen Erfolgen, die mit einem solchen bindegewebigen Gang bisher erzielt wurden, nicht zu rechtfertigen. Erneute narbige Strikturen waren bisher stets die Folge.

Somit erweisen sich die bislang erprobten Materialien (und von diesen noch längst nicht alle), nur als kurzzeitige Drainage und Schienung nach einem operativen Eingriff, sowie als Interims-Prothese zur Palliativbehandlung von Gallenwegsobstruktionen infolge maligner Erkrankungen (z.B. in Form einer Hartenbach-Prothese) brauchbar. HARTENBACH (1972) konnte bei Patienten mit völliger Gallengangsobstruktion wegen eines Pankreaskopfkarzinoms immerhin Überlebenszeiten von 5 Monaten bis zu 1 1/2 Jahren erreichen.

5.) Die Verwendung von Alloplastiken bei malignen Gallengangserkrankungen:

Aber auch bei der Palliativbehandlung maligner Gallenwegstrikturen, wie sie z.B. in Form der Perkutanen Transhepatischen Choledochusdrainage (PTCD) und der Endoskopischen Retrograden Choledochusdrainage (ERCD) in den letzten Jah-

ren immer mehr zur Anwendung kommt (PEREIRAS et al 1978, HOEVELS et al 1979, BURCHARTH et al 1980, DOOLEY et al 1981, RUPP u. Mitarb. 1982, SOEHENDRA 1982) zeigt sich noch deutlich die Problematik alloplastischer Materialien. Diese derzeit elegantesten und für den Patienten schonendsten Methoden einer vorübergehenden Wiederherstellung des Gallenflusses sind nach den Ergebnissen oben genannter Autoren immerhin mit einer Komplikationsrate von 13-20% und mit einer Mortalität von 2-7% (soweit durch die Drainage verursacht) behaftet. Ein größerer Teil der Prothesen mußte bereits innerhalb der ersten drei Monate einmal oder mehrmals wegen Abwanderung oder Obstruktion gewechselt werden. Nach RUPP (1982) liegt die Verschlußrate durchschnittlich bei 8%, wobei auch hier die materialspezifischen Eigenschaften der einzelnen Alloplastiken zur Geltung kommen. So war bei Verwendung von Polyäthylen häufiger ein Verschluß oder ein Abwandern festzustellen (17% Obstruktionen), als bei Benutzung von Teflontuben (3% Obstruktionen). Auch PEREIRAS (1978) berichtete über bessere Ergebnisse mit Teflontuben als BURCHARTH (1980) und DOOLEY (1981) mit Polyäthylenprothesen.

Immerhin waren nach den Statistiken der einzelnen Autoren 81-93% der Patienten mit diesen Methoden behandelbar, darunter auch sehr alte Patienten mit hochgradigem Stauungsikterus und völligem Kontrastmittelstop. Eine völlige Remission der Stauungszeichen ergab sich nach den bisherigen Ergebnissen in 60-84% der Fälle, eine deutliche Besserung bis zu 91% der Fälle bei einer Überlebenszeit bis zu 18 Monaten.

Trotz mancher Problematik haben so die alloplastischen Materialien ihren festen Platz in der Behandlung von Gallenwegserkrankungen.

Eine endgültige Rekonstruktion größerer Choledochusdefekte und eine Wiederherstellung physiologischer Verhältnisse ist nach dem heutigen experimentellen Stand jedoch mit Alloplastiken nicht möglich.

E FORDERUNGEN AN EINEN SUFFIZIENTEN GALLENGANGSERSATZ:

Von den dargestellten Versuchen und den damit gewonnenen Erfahrungen früherer Autoren ausgehend müssen somit an ein zum Gallengangersatz geeignetes Gewebe folgende Forderungen gestellt werden:

- 1.) Das Material darf im Empfängergewebe weder immunologische, noch Fremdkörperreaktionen hervorrufen.
- 2.) Es muß dicht und unempfindlich gegenüber den Bestandteilen der Galle sein.
- 3.) Es darf keine Galleausfällung und Konkrementbildung verursachen.
- 4.) Es muß eine feste biologische Verbindung mit dem Empfängergewebe eingehen.
- 5.) Es darf weder zu einer Schrumpfung auf Grund trophischer Störungen, noch zu einer Kontraktion oder Stenosierung auf Grund einer Narbenbildung kommen.
- 6.) Die Interposition soll einen kleinstmöglichen Eingriff darstellen, völlig spannungs- und abknickungsfrei und in einer Operation erfolgen.
- 7.) Das Lumen des Transplantates sollte dem des Gallenganges annähernd gleich sein.
- 8.) Eine Epithelisierung des neugebildeten Ganges mit Gallengangsendothel sollte in möglichst kurzer Zeit stattfinden.

Die meisten bisher zur Gallengangsrekonstruktion verwendeten Gewebe erfüllen nicht einmal den kleineren Teil dieser Bedingungen. Ein Transplantat das allen Forderungen gerecht wird, wurde bisher nicht gefunden.

Die über die letzten 10 Jahre veröffentlichten Erfahrungen mit bovinen Kollagenprothesen als Gefäßersatz gaben zu der Vermutung Anlaß, daß vorbehandelte Tuben aus Rinder-Kollagen auch in der Gallengangsrekonstruktion erfolgreich Verwendung finden könnten und die an einen Gallengangsersatz gestellten Forderungen zumindest vorübergehend erfüllen könnten, bis sie durch neugebildetes körpereigenes Gewebe ersetzt würden.

Dieses zu prüfen, gingen wir nach folgender Methode vor.

F Methodik

1.) Tiermaterial

Die Versuche wurden an 20 Schäfer- bzw. Bastardhunden mit einem Körpergewicht von 25-30 kg (mittleres Körpergewicht: 30,2 kg und einem mittleren Alter von 3 Jahren durchgeführt.

Die Hunde wurden vor dem Versuch gegen Staupe, Hepatitis und Leptospirose geimpft,¹ mit Piperazinpaste² entwurmt und waren zu Beginn der Messungen klinisch gesund.

2.) Das Tansplantat

Als Gallengangsersatz wurde ein bovines Heterograft der Firma SOLCO - Basel AG (SOLCO^R-Graft) verwendet. Es handelt sich hierbei um Kälberkarotiden mit einem Durchmesser zwischen 5 und 9 mm, die nach anatomischer Präparation, Beseitigung des perivaskulären Bindegewebes und Ligatur der Seitenäste à niveau einer abgestuften Proteolyse durch Inkubation in Ficinlösung (1%) unterzogen wurden.

Nach Beendigung der Proteolyse durch Inkubation in Natrium-Chlorit (NaClO₂) wurde der verbleibende Kollagenstrumpf durch Quervernetzung mit Dialdehydstärke stabilisiert. Nach chemischer Sterilisation in einem Äthanol-Wasser-Gemisch unter Zusatz von Propylenoxid erfolgte eine histologische und bakteriologische Qualitätskontrolle, eine völlige Entfernung der Sterilisationsflüssigkeit aus dem Prothesengewebe und die Lagerung in einem gewebefreundlichen Medium. In diesem Zustand lag uns das Graft zur Implantation vor.

1 Candur^R SHL - Behringwerke AG, Marburg-Lahn

2 Piperazinpaste^R - Therapogen, München-Grünwald

3.) Operationsvorbereitung

Eine Woche vor Operation und am Operationstag wurde den Tieren 10 ml Blut aus einer peripheren Vene entnommen, um Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten, Gesamtbilirubin, alkalische Phosphatase und Transaminasen (SGOT, SGPT, γ -GT) zu bestimmen. Vor der Operation hatten die Tiere 24 Stunden Nahrungskarenz und waren mit Extr. Sennae fructus acutif.¹ 1 ml/kg KG abgeführt worden.

Nach Prämedikation mit 1,5 ml Thalamonal² und 0,5 mg Atropinsulfat³ wurden die Tiere durch intravenöse Injektion von durchschnittlich 0,5 ml/kg Körpergewicht Pentobarbital-Natrium⁴ narkotisiert und endotracheal intubiert.

Über einen peripheren Venenkatheter wurden 500 ml Ringer-Lactatlösung⁵ mit 1 Amp. Natrium-Aescinat 5,1 mg⁶, 250 ml Glukose 5% mit 160 mg Trimethoprim⁷ und 200 ml Dextran 60-Lösung⁸ im Laufe der Operation infundiert.

-
- | | |
|---|--|
| 1 | X-Prep ^R - Mundipharma, Limburg |
| 2 | Thalamonal ^R - Jansen GmbH, Düsseldorf |
| 3 | Atropin sulf. - Dr.Fresenius, Homburg v.d. Höhe |
| 4 | Nembutal ^R , - Abbott GmbH, Ingelheim |
| 5 | Eufusol-Ringer-Laktat-Lösung - Knoll, Berlin |
| 6 | Reparil ^R - Ampullen 5 mg - Maudaus, Köln |
| 7 | Eusaprim ^R Amp.z.i.v.Infusion - Wellcome, Großburgwedel |
| 8 | Macrodex ^R 6% - Knoll, Berlin |

4.) Operation

Über einen Oberbauchmedianschnitt wurde der Choledochus freigelegt und aus dem Ligamentum hepato-duodenale herauspräpariert (Abb.1). Der proximale Choledochus wurde knapp unterhalb der Cysticusmündung (ca.1/2 cm) auf einer Länge von 3 cm längsinzidiert und unter Belassung eines schmalen Streifens der Choledochushinterwand seitlich eingeschnitten und abgetragen. Die beiden nunmehr offenen Choledochusenden wurden an der Vorderwand noch jeweils 1/2 cm längsinzidiert und angeschrägt (Abb.2).

Der auf die Hinterwand des offenen Choledochus zu liegen kommende Teil des Interponats wurde ebenfalls an den beiden Seiten eingeschnitten und angeschrägt (Abb.3a).

Somit ergab sich zur Überbrückung eine standardisiert 4 cm betragende Strecke. In einem Vorversuch an 5 Versuchstieren war dieses Vorgehen als die beste Operationsmethode ermittelt worden.

Während die Gallengänge der Versuchstiere Durchmesser von 2,5-4 mm aufwiesen, war der kleinste zur Verfügung stehende Durchmesser der Interponate 5 mm.

Das Interponat wurde End-zu-End in fortlaufender Naht mit dem Choledochus anastomosiert (Abb.3b). Als Nahtmaterial verwendeten wir Prolene^R 6/0¹. Vor Ende der Anastomosierung wurden intraduktal 5 ml (200 mg) Hymecromon^R-Natrium² injiziert.

Das Ligamentum hepato-duodenale wurde über dem überbrückten Choledochus wiedervereinigt.

Bei drei Tieren, die einen besonders kleinen Choledochus aufwiesen (ca.2-2,5 mm), wurde ein Operationsmikroskop benutzt. Für die Zeit der Anastomosierung wurden diese Tiere

1 Prolene^R - Ethicon, HH-Norderstedt

2 Hymecromon^R - Lipha Arzneimittel GmbH, Essen

mit 0,08 mg/kg Körpergewicht Pancuroniumbromid³ relaxiert und assistiert beatmet. Für die Naht der Anastomosen wurde hier Prolene 8/0 und 10/0 verwendet.

Bei einem Tier wurde der Choledochus auf der zu überbrückenden Strecke (4 cm) vor Interposition der Kollagenprothese völlig reseziert.



Abb.1
Präparation des
proximalen
Choledochus und
Schnittführung

3 Pancuronium "Organon"^R - Organon Teknika, Ober-
schleißheim

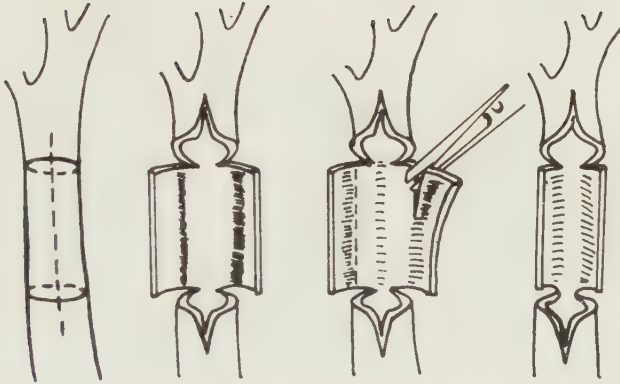


Abb.2 Vorbereitung des Ductus Choledochus
a) Längs- u. Querincision mit Anschrägung der offenen
Choledochusenden b) Resektion unter Belassung eines
schmalen Streifens der Choledochushinterwand

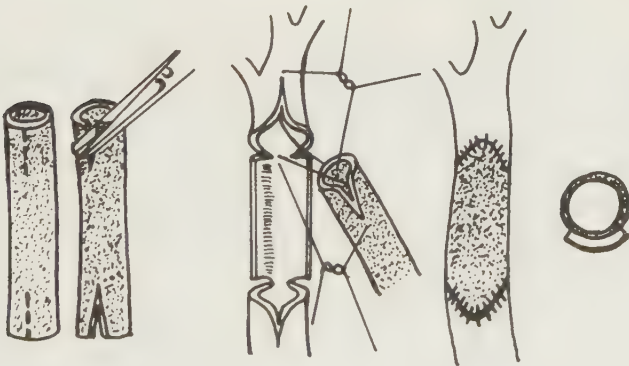


Abb.3 a) Vorbereitung des Interponates b) Nahtführung
bei der schräg-termino-terminalen Interposition
c) Ductus choledochus nach Interposition
d) Querschnitt: Interponat auf der belassenen Choledochushinterwand aufliegend

5.) Drainagen

Bei einer Gruppe von 5 Tieren wurde nach Interposition zum Zweck späterer direkter Cholangiographien und bakteriologischer Kontrollen der Galle, sowie zur Schienung des Interponates eine offene einschenkelige Drainage aus Latex-Gummi in den Choledochus eingelegt und durch die Gallenblase ausgeleitet (Abb.4). Das mit einem Infusionsstöpsel verschlossene Ende der Drainage wurde im Subkutangewebe des Oberbauchs verankert, sodaß unter Vermeidung einer durch die Drainage von außen aufsteigenden Infektion eine Punktion der Gallenwege möglich war. Die Drainagen wurden nicht gespült und blieben während der gesamten Versuchszeit im Körper.

Auch bei dem Tier dessen Choledochus vor der Interposition völlig durchtrennt worden war, wurde eine einschenkelige Gummi-Drainage eingelegt.

Bei einem weiteren Tier wurde eine Kehr-Drainage aus Latex-Gummi direkt über das Xiphoid ins Subkutangewebe und schließlich am Hals ausgeleitet. Diese Drainage war vom ersten postoperativen Tag an durch einen Dreiwegehahn verschlossen, wurde aber in den ersten 10 Tagen täglich, in den folgenden 20 Tagen in zweitägigem Abstand mit NaCl und 100 mg Hymecromon^R-Natrium¹ gespült. Sie wurde am 36.postoperativen Tag entfernt.

1 Hymecromon^R - Lipha Arzneimittel GmbH, Essen

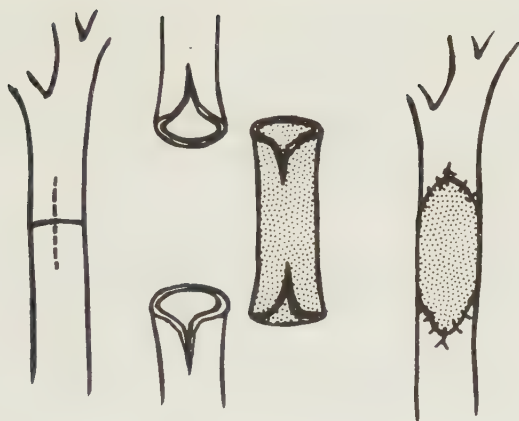


Abb.4

Operationstechnik
bei völliger
Durchtrennung des
Ductus choledochus



Abb.5

Schienung des Ductus
Choledochus durch
Einlegen einer
einschenkeligen
Drainage und Aus-
leitung über die
Gallenblase

6.) Beobachtungszeiten:

Die längste Beobachtungszeit betrug 564 Tage, also über 18 Monate. Zur makroskopischen und histologischen Untersuchung der Gallenwege wurden die Tiere in verschiedenen Zeitabständen getötet und zwar:

- 4 Tiere im ersten Monat, (9.14.21.u.28. postop.Tag)
- 2 Tiere nach 1/2 - 1 Jahr, (222.u.248. postop.Tag)
- 4 Tiere nach 1 - 1 1/2 Jahren (404.454.485.498.Tag)
- 5 Tiere zum Ende der Versuchszeit (560.561.562.563.
564.Tag)

7.) Gruppeneinteilung:

Gemäß den verschiedenen Beobachtungszeiten und der unterschiedlichen Behandlung (Op.-Technik, Drainagen) wurden die Tiere in folgende Gruppen eingeteilt:

Gruppe	Beobachtungszeit	mit/ohne Drainage	Anzahl d.Tiere
A	1 - 4 Wochen	ohne	4 Tiere
B	1 - 18 Monate	ohne	5 Tiere
C	1 - 18 Monate	mit	5 Tiere

Einzelfälle:

- mit Choledochusdurchtrennung vor Anastomosierung
- 563 Tage , mit , 1 Tier
- mit vorübergehender Gallengangsdrainage (36 Tage)
- 454 Tage 1 Tier

Kontrollgruppe:

18 Monate 3 Tiere

Die Kontrollgruppe erhielt nur die Narkose und alle Medikamente, wurde aber nicht operiert. Sie sollte zur Beurteilung des Einflusses von Narkose, Futter und Stallhaltung auf die Leberfunktionsparameter und auf den Allgemein- u. Ernährungszustand der Tiere dienen.

8.) Durchgeführte Untersuchungen

a) Kontrolle des Allgemein- und Ernährungszustandes

In den ersten drei Monaten wurde einmal wöchentlich, ab dem vierten Monat zweimal monatlich das Gewicht der Tiere kontrolliert. Klinische Untersuchungen wurden zunächst täglich, dann während der gesamten Versuchszeit einmal pro Woche durchgeführt.

Zur Beurteilung des Allgemeinzustandes wurde ständig auf Freß- und Trinkgewohnheiten, Stuhlgang und Mobilität der Tiere geachtet.

b) Blutuntersuchungen

Bei allen Tieren wurde vom 1. bis zum 14. postoperativen Tag in zweitägigen Abständen 10 ml Vollblut aus einer peripheren Vene entnommen, um Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten, Transaminasen (SGOT, SGPT), Alkal. Phosphatase und Gesamtbilirubin zu bestimmen.

Vom 14. bis 120. Tag erfolgte die Blutentnahme einmal wöchentlich, ab dem 120. Tag einmal in 14 Tagen, nach einem Jahr nur mehr einmal im Monat.

Die Laborwerte wurden nach folgenden Methoden bestimmt:

Alkal. Phosphatase: "Standard-Methode" der dt. Gesellschaft für Klin. Chemie, Test-Kombination Alk. Phosphatase, Boehringer, Mannheim GmbH
Messung mit dem Photometer (Eppendorf)

Bilirubin:	Methode nach JENDRASSIK, L. et al. Test-Kombination Bilirubin v.Boehringer, Mannheim GmbH. Messung mit dem Photometer (Eppendorf)
SGPT:	"Optimierte Standard-Methode" der
SGOT:	dt.Ges.für Klin.Chemie Monotest GPT opt. und Monotest GOT opt. v.Boehringer, Mannheim GmbH Messung mit dem Photometer (Eppendorf)
Hämoglobin:	Cyanhämoglobin-Methode im Vollblut Mes- sung mit dem Photometer (Eppendorf)
Hämatokrit:	Mit der Mikrozentrifuge (5 Min.bei 5000 Umdrehungen/Minute)
Leukozyten:	Mit der Zählkammer
Erythrozyten:	- " -

c) Cholangiographie

Bei den meisten Tieren wurden intra- und kurz postoperativ sowie bei Sektion eine direkte Cholangiographie durchgeführt. Die Tiere, die mit einer Gallengangsdrainage versorgt worden waren, wurden - soweit möglich - zusätzlich nach 2, 6 und 12 Wochen und nach einem Jahr cholangiographiert.

Dazu wurde den Tieren eine Kurznarkose mit zweimal 3-5 ml einer 1% igen Methohexital-Natrium-Lösung¹ (30-50 mg) im Abstand 5-7 Minuten über einen peripheren Venenkatheter verabreicht. Zur Gallengangsdarstellung wurden ca. 20-30 ml Megluminotalamat²-Lösung (1 ml = 0,6 g) durch Punktion der Drainage intraductal injiziert.

1 Brevimythal^R-Natrium - Fa. Lilly GmbH, Giessen

2 Conray^R60 - Byk Gulden Lomberg, Konstanz

d) Makroskopische und histologische Untersuchungen:

Nach Tötung der Tiere mit einer letalen Dosis Pentobarbital-Natrium wurde der Oberbauch situs (einschließlich Drainage) en bloc entnommen und der Ductus choledochus wie bei Operation freipräpariert.

Anschließend wurde durch Druck auf die Gallenblase und durch Spülung der Drainage bzw. durch Injektion in den Ductus cysticus - meist mit anschließender Cholangiographie - die Durchgängigkeit der Gallenwege geprüft, sodann der Choledochus auf seiner ganzen Länge eröffnet und auf Konkremente und Entzündungszeichen untersucht, ebenso die Gallenblase. Proben aller Organe (insbesondere Choledochus und Transplantat, angrenzendes Duodenum, verschiedene Lebersegmente und Teile der Gallenblase), wurden zur histologischen Untersuchung an Herrn Dr. Bassermann im Patholog. Institut der Universität München übersandt.

e) Bakteriologie:

Bei Operation, Sektion und bei den Verlaufscholangiographien wurde allen Tieren Galle entnommen und bakteriologisch untersucht.

9. In - vitro - Versuche:

Zur Prüfung der Beständigkeit gegenüber Galle in-vitro wurden mehrere Transplantatstücke für jeweils 2, 6 und 12 Wochen und für 1 Jahr in Hundegalle (von verschiedenen Tieren) eingelegt.

10. Statistik:

Zur statistischen Kontrolle der Fehlerbreite diente die Standardabweichung des Mittelwertes $S_{\bar{x}}$. Die Signifikanzprüfung zweier differenter Mittelwerte wurde mittels des t-Testes nach STUDENT durchgeführt.

Tabelle 9

VERSUCHSABLAUF

Untersuchungen	bis Ende der 2. Woche	bis Ende des 3. Monats	bis Ende eines Jahres	bis Versuchsende
Bilirubin AP, GPT, GOT	Jeden 2.Tag	1 x wöchentl.	2 x monatl.	1 x monatl.
Hb, Hk, Leukos	Jeden 2.Tag	2 x monatl.	1 x monatl.	1 x monatl.
Gewicht	Jeden 2.Tag	2 x monatl.	1 x monatl.	1 x monatl.
Cholangiographie				9 Tiere:
Sektion	2 Tiere	2 Tiere	2 Tiere	1 Tier monatl.
Histologie	(9.u.14.Tag)	(21.u.28.Tag)	(222.u.248.Tag)	5 Tiere bei Versuchsende
Bakteriologie				
Histologie der In-vitro-Prä- parate	14.Tag	6.Woche 12.Woche	52.Woche	

G ERGEBNISSE

1.) In-vitro-Ergebnisse

Die für 2,6,12 und 52 Wochen in vitro in Galle eingelegten Prothesenstücke zeigten sämtlich ein völlig inertes Verhalten gegenüber den verschiedenen Gallebestandteilen.

Histologisch waren zu keinem Zeitpunkt Zeichen einer Andauung durch Gallensäuren oder einer Strukturauflösung zu erkennen.

2.) Mortalität

Vier Tiere starben vor Ende der jeweils geplanten Versuchszeit bzw. mußten vorzeitig getötet werden.

Davon starben zwei Tiere in den ersten vierzehn Tagen auf Grund einer Nahtinsuffizienz der distalen Anastomose mit galliger Peritonitis bzw. einer Koagulationsverletzung des Ductus hepaticus dexter mit ebenfalls galliger Peritonitis und anschließendem paralytischen Ileus. Die Bilirubin- und Transaminasenwerte und die Anzahl der Leukozyten waren bei beiden Tieren ab dem dritten Tag kontinuierlich angestiegen. Diese Tiere wurden wegen einer starken Verfälschung der Laborergebnisse aus dem Versuch genommen.

Ein drittes Tier starb am 21. postoperativen Tag im Schock nach Perforation eines postpylorischen Ulcus. Vorausgegangen waren Teerstühle und ein Hämoglobinabfall um die Hälfte. Anzeichen einer Cholestase waren bei diesem Tier nicht zu finden.

Das vierte Tier, der Langzeitgruppe zugehörig, mußte am 222.Tag nach einem drei Wochen andauernden massiven Anstieg der Bilirubinwerte und hoher Leukozytose wegen eines peripheren walnußgroßen Leberabszesses rechts mit Perforation

in den subphrenischen Raum vorzeitig getötet werden. Diese beiden Tiere wurden in die Auswertung einbezogen. Auch aus der Kontrollgruppe der nicht operierten Tiere verstarb eines nach Perforation eines Ulcus duodeni.

Tabelle 9

MORTALITÄT UND TODESURSACHEN BEI REKONSTRUKTIONSVERSUCHEN
DES GALLENGANGES MITTELS SOLCO-GRAFT:

Tiere (Gruppe/Serien-Nr.)			Todesursachen	Überlebenszeit
Hund	A	5	Nahtinsuffizienz, gallige Peritonitis	14 Tage
Hund	A	6	Koagulationsverletzung des Cholodochus, gallige Peritonitis	18 Tage
Hund	A	7	Perforation eines Ulcus duodeni	21 Tage
Hund	C	4	Leberabszeß, Peritonitis	222 Tage

3.) Klinischer Verlauf

An den drei ersten postoperativen Tagen verweigerten die meisten Tiere die Nahrung und mußten mit Sondenkost gefüttert werden. Die Wasseraufnahme war deutlich erhöht, die Motilität stark eingeschränkt. Bei einigen Tieren kam es mehrmals zu Erbrechen, bei 2 Tieren vorübergehend auch zu acholischen Stühlen.

In den ersten 4-5 Wochen nach Operation war ein stetiger Gewichtsverlust der Tiere teilweise bis zu 5 kg unter dem ursprüngliche Gewicht festzustellen, das in der Folgezeit rasch wieder erreicht wurde. Bei den meisten Tieren war sogar eine weitere Gewichtszunahme zu verzeichnen. Die Tiere waren agil und lauffreudig.

Bei 3 Tieren wurde in den ersten beiden Wochen eine mäßige Leukozytose mit Anstiegen bis zu 18 000 Leucozyten im Zusammenhang mit einer Wundinfektion festgestellt. Bei 2 Tieren kam es zu einer Sekundärheilung. Weitere geringe Erhöhungen der Leukozytenzahlen waren bei jeweils einem Tier im Zusammenhang mit einer Bronchitis, einer Harnwegsinfektion und einer Ohrenreude im Laufe des Beobachtungszeitraumes zu sehen.

Außer bei den beiden wegen eines Duodenalulcus verstorbenen Tieren fielen im Laufe der Versuchszeit noch bei 2 weiteren Tieren die Hämoglobinwerte, der Hämatokrit und die Erythrozytenzahlen bis auf die Hälfte der Norm ab. Zugleich wurden Teerstühle und häufige Verweigerung der Nahrungsaufnahme beobachtet. Die Sektion ergab auch bei diesen Tieren teils floride, teils abgeheilte Ulcera duodeni.

Trotz einer Piperazin-Kur zu Versuchsbeginn wurde bei 4 Tieren im Laufe der Versuchszeit erneut eine Ausscheidung von Ascariden beobachtet, die wiederholt mit Piperazin behandelt werden mußte. Damit einhergehende Gewichtsverluste konnten schnell wieder ausgeglichen werden.

4.) Laborchemische Parameter

Alkalische Phosphatase (AP)

Die Alkal. Phosphatase als der für eine extrahepatische Cholestase bedeutendste der gemessenen Parameter erreichte am 7. Tag mit $101 \text{ U/l} \pm 100 \text{ U/l}$ ihr Maximum und fiel vom Ende der ersten Woche bis zur sechsten Woche ständig ab. Von der siebten Woche ab bis zum Versuchsende bewegten sich die Werte nur mehr im Normbereich. (Tab.10 u. Abb.6)

Die hohe Standardabweichung in den ersten postoperativen Tagen ist darauf zurückzuführen, daß die Werte bei den einzelnen Versuchstieren das jeweilige Maximum zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt zwischen dem 5. und 13. Tag erreichten, und die für die Erhöhung der Werte im wesentlichen verantwortliche posttraumatische ödematöse Schwellung je nach Operationstrauma bei den einzelnen Tieren unterschiedlich stark und damit statistisch nicht faßbar war.

Weiterhin zeigte sich in den ersten sechs Wochen ein deutlicher Unterschied im Verhalten der AP zwischen den Tieren mit und denen ohne Gallengangsdrainage.

Während in Gruppe B (ohne Gallengangsdrainage) ein mittleres Maximum von $195 \text{ U/l} \pm 115 \text{ U/l}$ am 7.Tag erreicht wurde, kam die Gruppe C (mit Gallengangsdrainage) erst am 15.Tag auf ein wesentlich kleineres mittleres Maximum von $87 \text{ U/l} \pm 11 \text{ U/l}$ (Tab.11 u. Abb.10).

Ab Ende der sechsten Woche lagen die Wertekurven beider Gruppen ohne bedeutende Unterschiede im Normbereich.

Glutamat - Pyruvat - Transaminase (SGPT)

Die SGPT war mit einem vorübergehenden Anstieg am 3.Tag auf $52,7 \text{ U/l} \pm 50 \text{ U/l}$ (Mittelwert des Gesamtkollektivs) nur kurzfristig erhöht und lag ab dem 21. Tag bis zum Versuchsende im Normbereich (Tab.10 u. Abb.7).

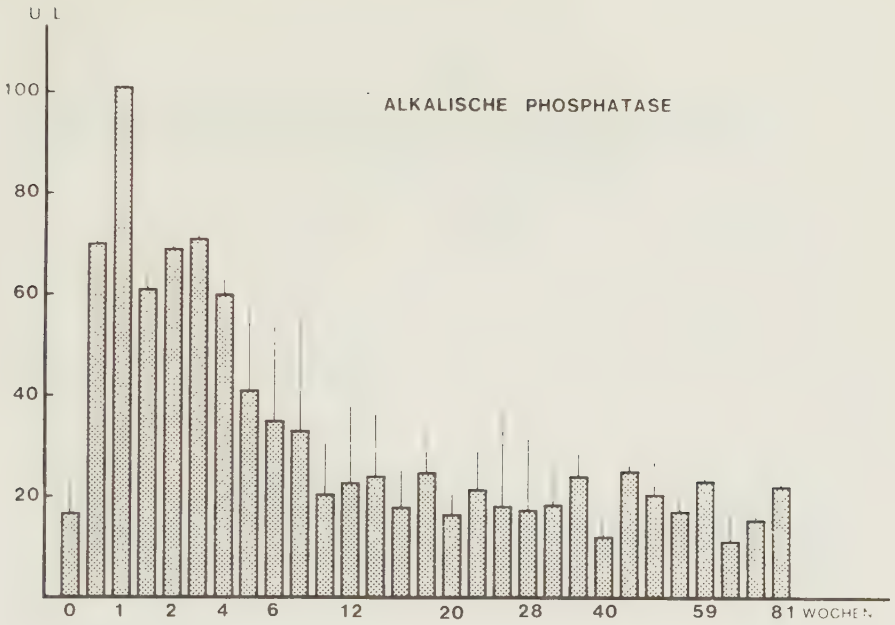


Abb. 6

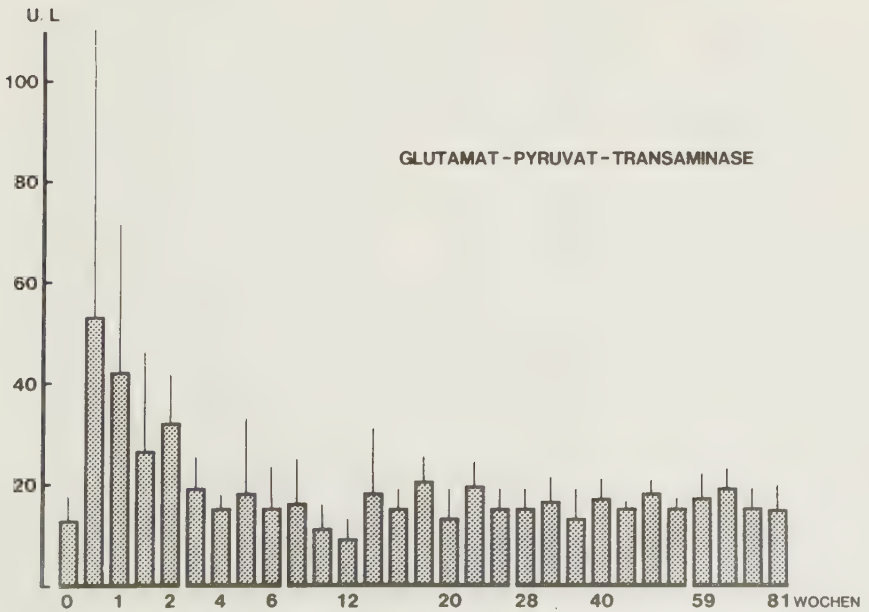


Abb. 7

Tabelle 10

Laborchemische Leberfunktionsparameter nach Choledochus-Inter-
positionsplastik (Gesamtkollektiv)

Tage	Bilirubin μmol/l*	Alk. Phosphatase U/l	G P T U/l	G O T U/l
0	3,8 ± 1,0	19,5 ± 7,4	12,4 ± 6,0	20,2 ± 11,0
3	10,3 ± 9,9	69,6 ± 58,8	52,7 ± 50,8	51,6 ± 48,5
7	5,3 ± 4,8	102,2 ± 100,0	42,3 ± 29,2	27,3 ± 29,5
11	3,9 ± 1,5	61,3 ± 28,3	26,6 ± 20,2	14,3 ± 4,5
15	4,4 ± 0,5	69,5 ± 21,5	32,0 ± 10,2	21,5 ± 2,1
21	8,4 ± 8,1	71,0 ± 36,0	19,6 ± 6,7	21,7 ± 13,2
28	5,5 ± 2,9	59,9 ± 55,0	15,0 ± 3,0	20,1 ± 9,1
35	4,6 ± 3,4	41,0 ± 33,5	18,4 ± 15,0	21,3 ± 8,0
42	5,1 ± 2,6	35,3 ± 18,3	15,0 ± 8,2	19,5 ± 6,2
56	3,6 ± 1,4	33,2 ± 26,5	15,7 ± 8,6	15,8 ± 5,1
70	5,1 ± 3,1	20,5 ± 10,5	10,3 ± 5,1	15,1 ± 5,3
84	3,6 ± 1,4	22,4 ± 15,0	9,0 ± 4,9	16,3 ± 6,9
98	3,1 ± 1,9	23,7 ± 13,4	18,0 ± 13,5	18,0 ± 7,6
112	3,1 ± 0,7	18,5 ± 8,5	14,8 ± 4,2	16,0 ± 4,9
126	3,9 ± 1,0	24,5 ± 8,6	20,4 ± 5,1	15,2 ± 3,4
140	2,6 ± 1,9	16,5 ± 4,5	12,7 ± 5,7	18,6 ± 10,6
154	3,8 ± 2,6	21,5 ± 8,6	19,0 ± 5,0	15,0 ± 2,3
168	3,9 ± 1,0	18,1 ± 9,2	14,5 ± 3,5	13,2 ± 3,7
196	3,6 ± 1,5	17,7 ± 12,4	14,8 ± 3,6	14,5 ± 4,7
224	3,4 ± 0,3	17,8 ± 8,1	15,0 ± 1,0	10,3 ± 1,6
252	3,4 ± 0,5	23,7 ± 12,3	13,3 ± 6,3	11,5 ± 3,8
280	2,6 ± 0,7	12,5 ± 3,0	16,5 ± 3,8	11,0 ± 3,2
308	2,6 ± 0,7	25,2 ± 12,7	15,0 ± 1,1	12,3 ± 1,6
336	2,7 ± 1,0	20,5 ± 6,3	18,2 ± 2,6	13,0 ± 0,8
364	3,1 ± 0,7	17,6 ± 7,4	15,0 ± 2,3	15,6 ± 4,1
413	3,4 ± 1,5	22,8 ± 4,6	17,0 ± 5,1	14,0 ± 3,2
469	3,3 ± 0,5	11,5 ± 4,9	18,7 ± 4,4	12,4 ± 1,5
525	2,6 ± 0,9	15,3 ± 7,4	15,3 ± 4,0	19,0 ± 1,6
567	2,7 ± 0,5	22,3 ± 14,0	15,3 ± 4,5	18,3 ± 0,5

* 17,104 mol/l = Ø 1mg%

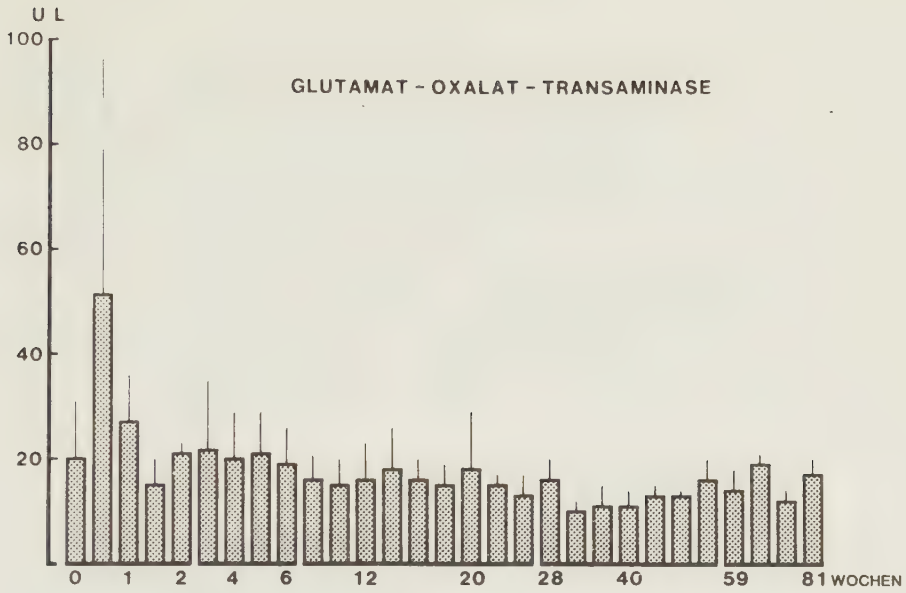


Abb.8

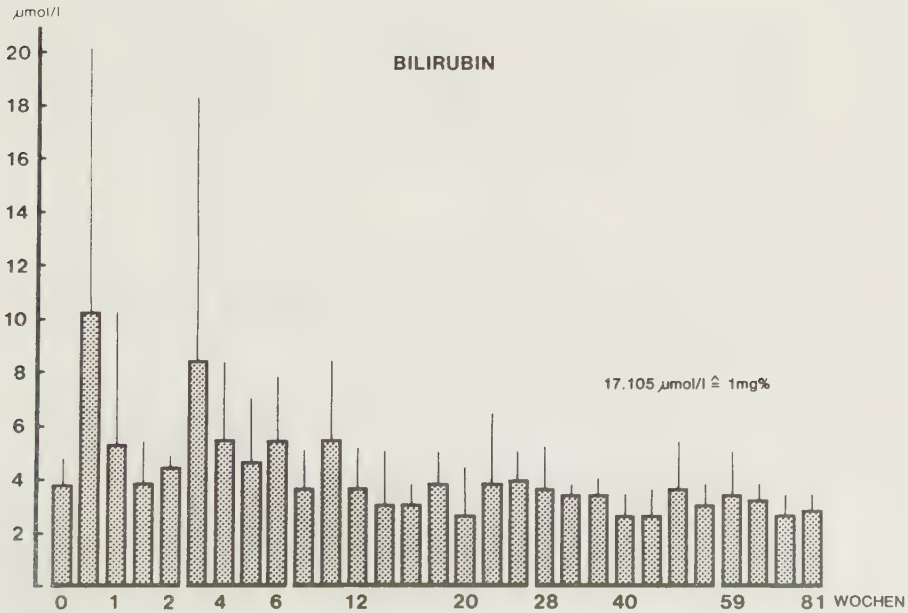


Abb.9

Ein deutlicher Unterschied in den ersten Tagen war auch hier zwischen den Tieren der Gruppe B und C festzustellen. In Gruppe B erreichte die SGPT am 3.postoperativen Tag ein Maximum von $169 \text{ U/l} \pm 125,4 \text{ U/l}$, stieg nach einem kurzzeitigen Abfall bis auf 19 U/l noch einmal am 28.postoperativen Tag auf $66,5 \text{ U/l} \pm 54,5 \text{ U/l}$ an und fiel erst gegen Ende der siebten Woche unter die Normgrenze zurück.

In Gruppe C hielt sich der Mittelwert der SGPT mit Ausnahme einer geringen Erhöhung vom 7. bis zum 11.Tag auf $29 \text{ U/l} \pm 23,7 \text{ U/l}$ während der ganzen Versuchszeit im Normbereich. (Tab.12 u. Abb.11).

Glutamat - Oxalat - Transaminase (SGOT):

Die SGOT stieg im Gesamtkollektiv ähnlich der SGPT am 3.postoperativen Tag auf $52 \text{ U/l} \pm 48 \text{ U/l}$ und blieb vom 3. bis zum 42.Tag mit etwa 21 U/l nur geringgradig erhöht (Tab.10 u. Abb.8).

In Gruppe B erreichte die SGOT nach einem kurzzeitigen Anstieg am 3. Tag auf $68,5 \text{ U/l} \pm 56,1 \text{ U/l}$ bereits am 15. Tag wieder den Normbereich, während sie in Gruppe C vom 3. bis zum 42.Tag mit Mittelwerten zwischen 22 U/l und 26 U/l geringer aber langfristiger erhöht blieb (Tab.13 u. Abb.12).

Bilirubin

Eine geringe Erhöhung des Serumbilirubinspiegels fand sich lediglich bei den Tieren der Gruppe B mit $23,1 \mu\text{mol/l} \pm 13,9 \mu\text{mol/l}$ am 21. Tag (Tab.14 u. Abb.13)

Die mittleren Serumbilirubinwerte der Gruppe C sowie des Gesamtkollektivs waren die gesamte Versuchszeit hindurch nicht über die Normgrenze erhöht (Tab.10 u. Abb 9).

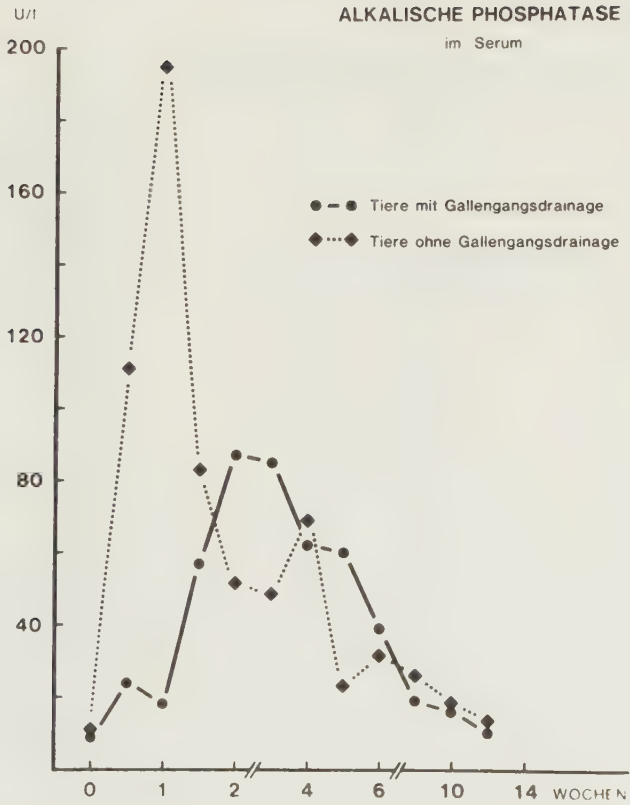


Abb.10

Tabelle 11

ALKAL. PHOSPHATASE

(U/l)

nach Interpositionsplastik mit und ohne Gallengangsdrainage

Tage	Tiere mit Drainage		Tiere ohne Drainage	
0	18,5	± 7,4	17,3	± 5,3
3	24,0	± 1,4	115,3	± 52,3
7	18,0	± 2,9	195,0	± 115,0
11	57,6	± 31,8	82,6	± 35,2
15	87,0	± 11,0	52,0	± 14,0
21	86,0	± 39,3	48,5	± 8,5
28	61,7	± 54,0	67,3	± 62,0
35	60,0	± 44,2	23,5	± 1,5
42	39,3	± 12,3	31,3	± 24,5
56	19,0	± 5,3	26,0	± 17,1
70	16,6	± 4,7	18,0	± 12,2
84	12,0	± 4,0	11,0	± 3,7
98	18,0	± 5,7	16,7	± 12,4
112	15,6	± 4,2	17,0	± 7,0
126	30,3	± 6,5	16,5	± 1,5
140	18,6	± 2,7	18,7	± 12,4
154	18,0	± 6,9	9,0	± 1,0
168	16,0	± 3,7	15,5	± 11,1
196	14,0	± 5,3	12,0	± 4,1
224	19,0	± 2,0	17,0	± 8,9
252	13,5	± 3,5	keine Werte	
280	11,3	± 2,6	16,0	± 1,0
308	20,3	± 11,1	32,5	± 11,5
336	22,0	± 1,0	20,0	± 7,2
364	keine Werte		17,6	± 7,4
413	21,0	± 6,0	24,5	± 0,5
469	10,3	± 3,3	12,6	± 5,8
525	18,3	± 6,0	13,0	± 6,0
567	22,3	± 14,0		

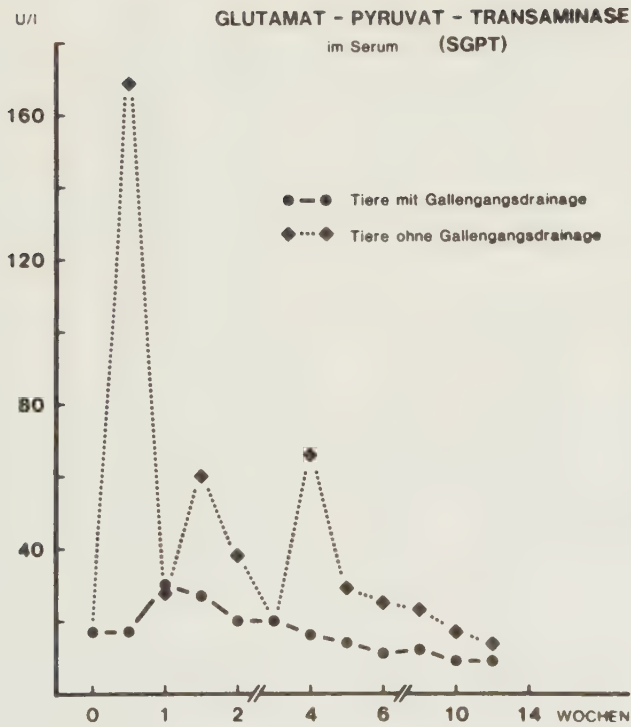


Abb.11

Tabelle 12

GLUTAMAT - PYRUVAT - TRANSAMINASE

(U/l)

nach Interpositionsplastik mit und ohne Gallengangsdrainage

Tage	Tiere mit Drainage	Tiere ohne Drainage
0	8,0 $\pm$ 2,4	17,0 $\pm$ 3,7
3	17,0 $\pm$ 4,0	169,0 $\pm$ 125,4
7	29,3 $\pm$ 23,7	28,5 $\pm$ 26,5
11	26,6 $\pm$ 20,2	59,5 $\pm$ 10,5
15	20,3 $\pm$ 12,0	38,0 $\pm$ 4,0
21	20,0 $\pm$ 7,5	19,0 $\pm$ 1,0
28	15,7 $\pm$ 2,9	66,5 $\pm$ 54,5
35	14,0 $\pm$ 6,0	29,5 $\pm$ 23,5
42	11,0 $\pm$ 2,2	25,0 $\pm$ 9,0
56	11,4 $\pm$ 3,6	23,0 $\pm$ 9,6
70	8,8 $\pm$ 4,1	18,0 $\pm$ 1,0
84	9,0 $\pm$ 4,0	14,5 $\pm$ 1,5
98	11,4 $\pm$ 1,5	24,7 $\pm$ 16,5
112	14,8 $\pm$ 4,3	21,0 $\pm$ 11,2
126	19,2 $\pm$ 3,0	21,5 $\pm$ 6,5
140	19,0 $\pm$ 5,0	11,7 $\pm$ 4,6
154	19,5 $\pm$ 4,1	13,0 $\pm$ 1,0
168	19,2 $\pm$ 3,7	12,0 $\pm$ 0,8
196	16,7 $\pm$ 2,5	13,3 $\pm$ 1,2
224	17,5 $\pm$ 6,5	19,0 $\pm$ 4,0
252	13,3 $\pm$ 6,3	keine Werte
280	14,7 $\pm$ 3,3	20,0 $\pm$ 2,0
308	15,0 $\pm$ 1,2	15,0 $\pm$ 1,0
336	17,7 $\pm$ 2,7	20,0 $\pm$ 1,0
364	15,6 $\pm$ 2,6	15,0 $\pm$ 1,0
413	16,6 $\pm$ 5,9	17,5 $\pm$ 3,5
469	17,0 $\pm$ 3,7	19,0 $\pm$ 5,0
525	15,3 $\pm$ 4,0	
567	15,3 $\pm$ 4,5	

Tabelle 13

GLUTAMAT - OXALAT - TRANSAMINASE

(U/l)

nach Interpositionsplastik mit und ohne Gallengangsdrainage

Tage	Tiere mit Drainage	Tiere ohne Drainage
0	18,0 $\pm$ 1,4	22,0 $\pm$ 3,1
3	26,0 $\pm$ 8,0	68,6 $\pm$ 56,1
7	26,0 $\pm$ 2,0	27,0 $\pm$ 11,0
11	14,3 $\pm$ 4,5	28,5 $\pm$ 15,5
15	22,5 $\pm$ 2,5	20,5 $\pm$ 0,5
21	25,2 $\pm$ 14,1	13,0 $\pm$ 2,0
28	24,0 $\pm$ 8,9	12,5 $\pm$ 1,5
35	24,0 $\pm$ 7,7	14,5 $\pm$ 3,5
42	21,8 $\pm$ 6,7	16,6 $\pm$ 5,2
56	18,4 $\pm$ 4,6	10,3 $\pm$ 0,9
70	16,4 $\pm$ 5,7	12,0 $\pm$ 2,0
84	16,3 $\pm$ 6,9	13,3 $\pm$ 6,9
98	16,8 $\pm$ 4,0	15,3 $\pm$ 4,6
112	16,0 $\pm$ 4,0	18,0 $\pm$ 14,0
126	17,6 $\pm$ 4,9	11,5 $\pm$ 1,5
140	keine Werte	15,0 $\pm$ 8,7
154	15,0 $\pm$ 2,3	keine Werte
168	15,2 $\pm$ 1,9	10,0 $\pm$ 2,9
196	15,2 $\pm$ 6,4	13,3 $\pm$ 0,5
224	11,0 $\pm$ 2,0	9,5 $\pm$ 0,5
252	9,3 $\pm$ 0,5	21,5 $\pm$ 3,5
280	11,0 $\pm$ 3,2	13,5 $\pm$ 1,5
308	12,6 $\pm$ 1,7	12,0 $\pm$ 1,0
336	13,6 $\pm$ 1,0	14,3 $\pm$ 2,6
364	15,6 $\pm$ 4,1	15,0 $\pm$ 3,3
413	14,0 $\pm$ 3,7	13,6 $\pm$ 1,7
469	13,3 $\pm$ 1,2	12,6 $\pm$ 2,4
525	19,0 $\pm$ 1,6	15,5 $\pm$ 2,5
567	14,3 $\pm$ 4,8	

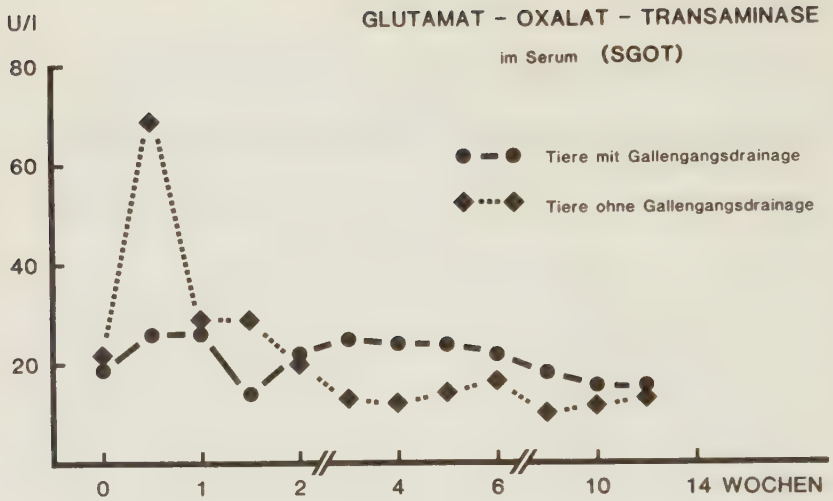


Abb.12

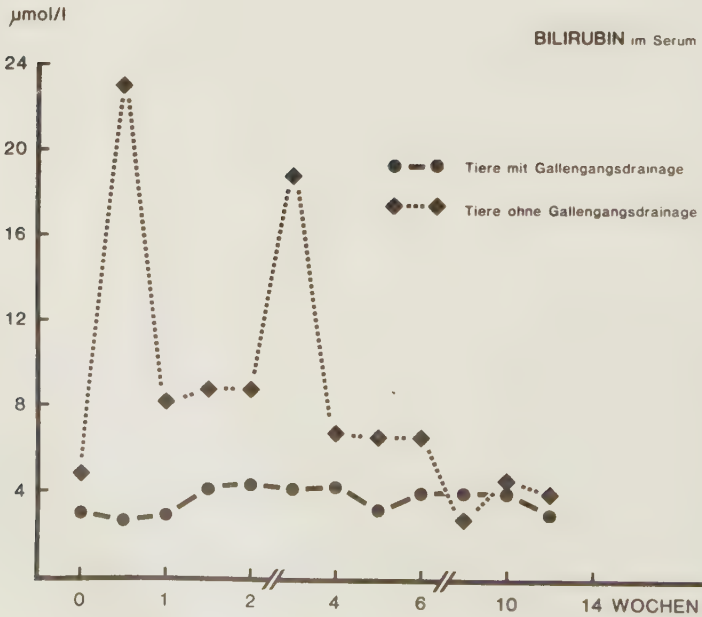


Abb.13

Tabelle 14

G E S A M T B I L I R U B I N

($\mu\text{mol/l}$)

nach Interpositionsplastik mit und ohne Gallengangsdrainage

Tage	Tiere mit Drainage	Tiere ohne Drainage
0	3,1 $\pm$ 0,3	4,8 $\pm$ 0,3
3	2,7 $\pm$ 1,5	23,1 $\pm$ 0,6
7	2,9 $\pm$ 0,7	8,2 $\pm$ 5,6
11	4,1 $\pm$ 1,7	8,9 $\pm$ 8,4
15	4,5 $\pm$ 0,5	8,8 $\pm$ 8,3
21	4,1 $\pm$ 1,9	19,0 $\pm$ 13,9
28	4,5 $\pm$ 1,9	6,8 $\pm$ 3,4
35	3,3 $\pm$ 1,2	6,7 $\pm$ 4,5
42	4,1 $\pm$ 0,9	6,7 $\pm$ 3,4
56	4,1 $\pm$ 1,2	2,7 $\pm$ 1,2
70	4,1 $\pm$ 3,8	4,3 $\pm$ 0,9
84	3,1 $\pm$ 0,9	3,9 $\pm$ 1,4
98	5,0 $\pm$ 4,8	3,1 $\pm$ 1,5
112	2,6 $\pm$ 1,7	3,9 $\pm$ 1,9
126	3,9 $\pm$ 1,2	4,5 $\pm$ 1,0
140	2,6 $\pm$ 1,9	5,1 $\pm$ 1,4
154	3,9 $\pm$ 2,7	keine Werte
168	4,3 $\pm$ 0,9	3,8 $\pm$ 1,7
196	5,1 $\pm$ 2,1	3,1 $\pm$ 1,5
224	keine Werte	3,4 $\pm$ 0,3
252	3,1 $\pm$ 0,5	3,6 $\pm$ 0,3
280	2,7 $\pm$ 0,7	1,9 $\pm$ 1,0
308	2,9 $\pm$ 0,5	1,9 $\pm$ 0,3
336	1,0 $\pm$ 1,0	3,3 $\pm$ 0,3
364	keine Werte	2,9 $\pm$ 0,7
413	4,1 $\pm$ 1,9	2,6 $\pm$ 0,3
469	3,1 $\pm$ 0,2	2,9 $\pm$ 0,2
525	2,7 $\pm$ 0,9	2,7 $\pm$ 0,3
567	2,7 $\pm$ 0,5	

Laborwerte nach völliger Choledochusdurchtrennung vor Interpositionsplastik:

Im Vergleich mit dem Gesamtkollektiv fielen hier lediglich die wesentlich höheren Serumwerte aller Leberfunktionsparameter in den ersten fünf Wochen nach Operation auf.

Die Alkal. Phosphatase erreichte am 11. postoperativen Tag ein Maximum von 352 U/l, die SGOT und SGPT Maxima von 120 U/l und 186 U/l. Der höchste Bilirubinspiegel wurde am 15. Tag mit 75,3 $\mu\text{mol/l}$ ($\approx$ 4,4 mg%) gemessen.

Die Zeitspannen der Erhöhung entsprachen mit 6-7 Wochen für die Alkal. Phosphatase und ca. 2 Wochen für SGOT und SGPT denen des Gesamtkollektivs.

Nach dieser Zeit bewegten sich alle laborchem. Parameter wie bei den anderen Tieren bis zum Versuchsende im Normbereich.

In den Abbildungen 14, 15, 16 und 17 sind die einzelnen Serumwerte den jeweiligen Mittelwerten des Gesamtkollektivs gegenübergestellt.

Laborwerte bei Gallengangsdrainage mit Spülung in zweitägigen Abständen und Entfernung der Drainage am 36. Tag:

Alle laborchem. Leberfunktionsparameter dieses Tieres entsprachen die ganze Versuchszeit hindurch völlig denen der Gruppe C.

So erreichte die Alkal. Phosphatase ihr Maximum am 13. Tag mit 114 U/l und den Normbereich wieder ab Beginn der 4. Woche, die SGPT ihr Maximum am 7. Tag mit 70 U/l und den Normbereich ab Beginn der 3. Woche, die SGOT ihr Maximum am 7. Tag mit 28 U/l und den Normbereich ebenfalls ab Beginn der 3. Woche. Die Bilirubinwerte blieben während der ganzen Versuchszeit im Normbereich.

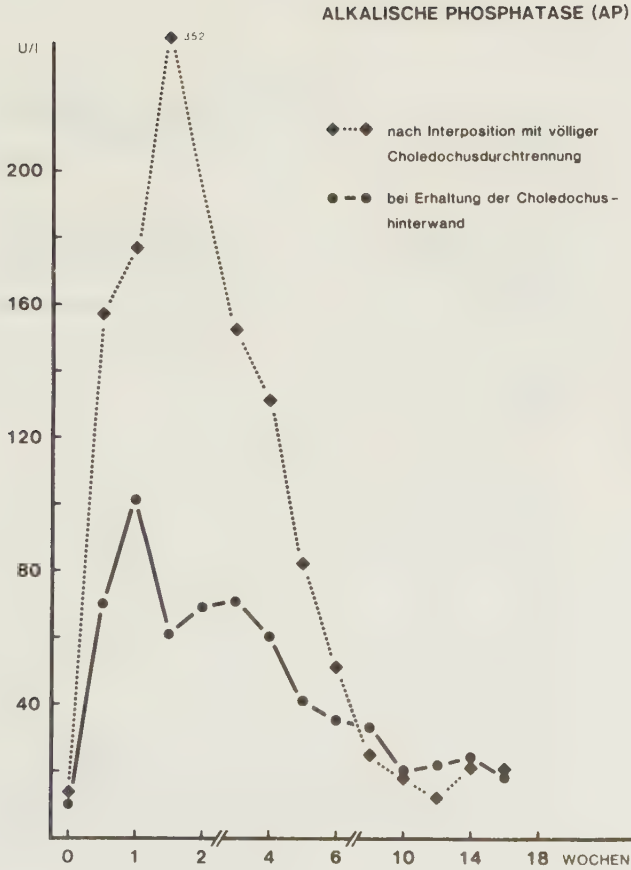


Abb.14

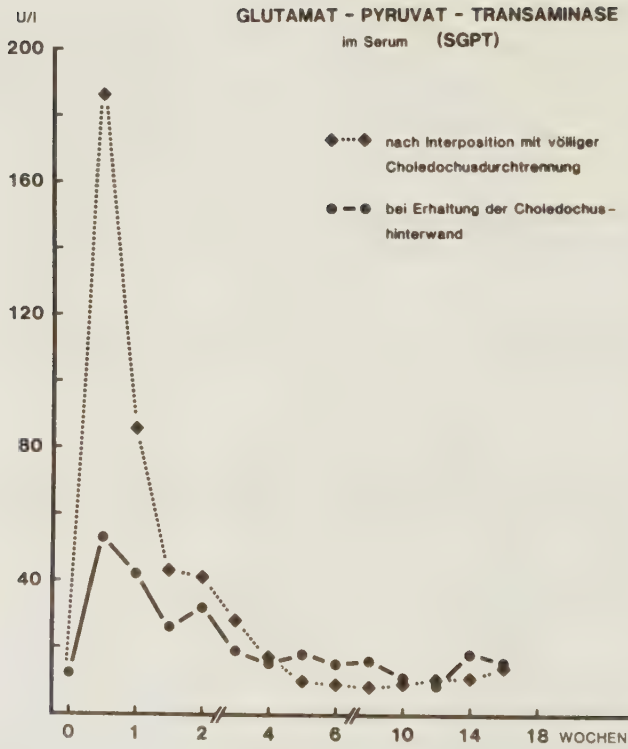


Abb.15

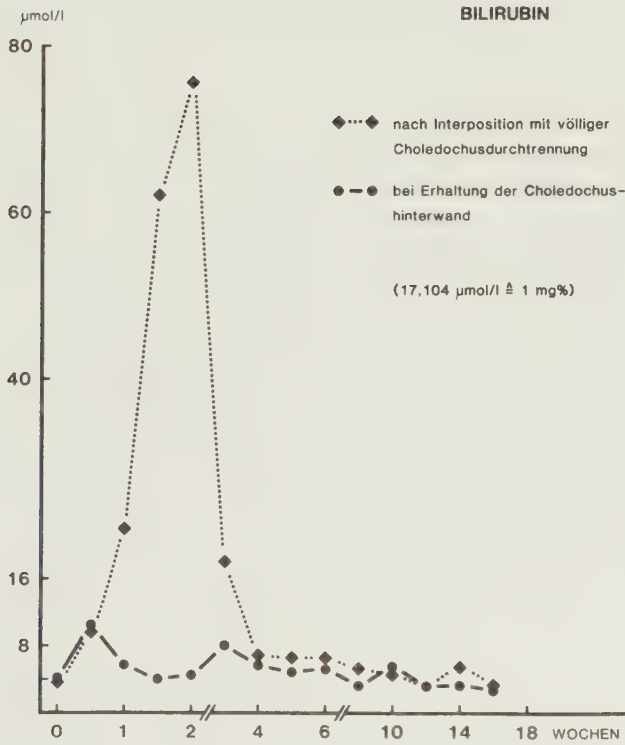


Abb.16

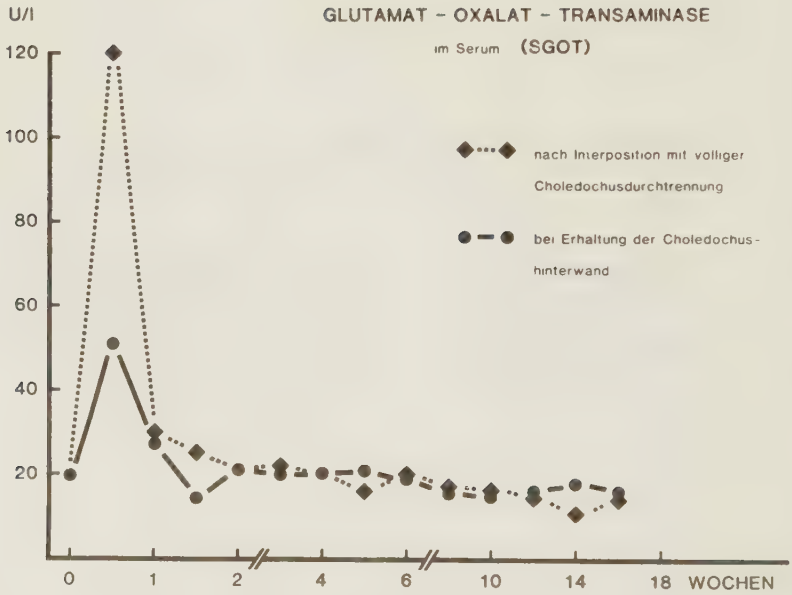


Abb.17

5.) Cholangiographie

Die Cholangiographie ergab nicht bei allen Tieren einen auswertbaren Befund. So scheiterte ein großer Teil der an den lebenden Tieren durchgeführten Cholangiographien an einer fortgeschrittenen Inkrustation des zuführenden Schenkels der Gallengangsdrainage. Neun Tiere wurden bei Sektion cholangiographiert, bei zwei Tieren wurde der letzte cholangiographische Befund nach zwei Dritteln der Versuchszeit erhoben.

Bei den Tieren der Gruppe A (1.-4. Woche) war weder eine Schrumpfung des Interponates noch eine Stenosierung der Anastomosen erkennbar. An den proximalen Gallenwegen waren keine Anzeichen einer Stauung festzustellen. Das Interponat war cholangiographisch auf Grund leichter Kaliberschwankungen am 28. Tag noch als solches zu erkennen (s.Abb.18 u. Tab.15).

In Gruppe B (Tiere ohne Gallengangsdrainage) zeigten von insgesamt drei Cholangiographien zwei ein völlig intaktes Gallenwegsystem ohne Stensen und ohne Anzeichen einer extra- oder intrahepatischen Stauung (Tier B 1 - 248.Tag u. B 4 - 498.Tag), ein Bild (Tier B 3 - 485.Tag) dagegen eine geringe Dilatation der proximal des Interponates gelegenen extrahepatischen Gallenwege bei leichter Einengung der distalen Anastomose und bei völlig zarten intrahepatischen Gallengängen. Das Interponat war cholangiographisch nicht mehr differenzierbar (s.Tab.16).

In Gruppe C (Cholangiographiebefunde von vier Tieren) waren bei zwei Tieren (C 4 - 562.Tag u. C 5 - 563.Tag) die gesamten extra- und intrahepatischen Gallenwege deutlich dilatiert. Eine Stenose war nicht erkennbar. Die beiden anderen Cholangiographien zeigten nur eine ganz geringe Dilatation

des Choledochus (Tier C 1 - 222.Tag u. C 3 - 561.Tag). Das intrahepatische Gallenwegsystem wies nur bei einem Tier (C 4) geringe Anzeichen einer Stauung auf (s.Tab.17).



Abb. 18: HUND A 4 - Cholangiographie am 28.Tag

Gegen Ende der 4.Woche ist die Solco-Prothese im Cholangiogramm gerade noch erkennbar (die Anastomosen sind durch Pfeile gekennzeichnet). Die proximal der Prothese gelegenen Gallengänge und die Gallenblase sind nicht gestaut, die intrahepatischen Gallengänge sind zart.

5.) Sektionsergebnisse - Pathologie - Histologie

Gruppe A: (Sektionen am 9., 14., 21. u. 28. Tag)

Makroskopisch fand sich bei allen Tieren ein reizlos anastomosiertes, gut durchgängiges, nicht geschrumpftes Transplantat. Bei Druck auf die Gallenblase entleerte sich reichlich Galle über die Papille. Zeichen einer immunologischen Abwehrreaktion oder Galleausfällung waren makroskopisch nicht zu sehen.

Histologisch war in den ersten drei Wochen noch deutlich das lockere Kollagenfaserwerk der Prothesen zu erkennen, das auf der belassenen Choledochusbrücke zunächst nur herdförmig, später durchgehend fixiert war (s. Abb. 19). Ab Mitte der 3. Woche fanden sich neben einer Aufsplitterung des Kollagenfasernetzes der Prothesen Anzeichen einer herdförmigen Fibroblasten-Invasion und einer Kollagenfaserneubildung in den Randzonen.

Gegen Ende der 2. und in der 3. Woche waren auch Zeichen einer geringen lymphoplasmazellulären Entzündung im Bereich der Anastomosen zu sehen.

Die Schleimhaut der belassenen Choledochusbrücke wies ab der 2. Woche Zeichen degenerativer und autolytischer Veränderungen auf und war nach kurzer Zeit völlig verschwunden. Die Choledochusbrücke selbst wandelte sich unter Einlagerung neugebildeter Kollagenfasern in einen bindegewebigen Strang um.

Zeichen einer Galleausfällung oder entzündlichen Leberveränderung waren histologisch nicht feststellbar.

Auch die übrigen Organe zeigten keine krankhaften Veränderungen.

Eine Zusammenstellung der Ergebnisse, den einzelnen Tieren zugeordnet, zeigt die Tabelle 15.

Ergebnisse der cholangiograph. und path. – histol. Untersuchung nach Choledochus – Interpositionsplastik

Gruppe A (Kurzzeitkollektiv)

	A 1 9 Tage	A 2 14 Tage	A 3 21 Tage	A 4 28 Tage
Hund				
Überlebensdauer				
<u>Sektion</u>				
Strikturen	keine	keine	keine	keine
Stenosierung d. Anastomosen	keine	keine	keine	keine
Adaption	herdförmig fixiert	herdförmig fixiert	völlig fixiert	völlig fixiert
<u>Cholangiogramm</u>				
Dilatation d. proximalen extrahep. Gallengänge	keine	keine	keine	keine
Intrahepat. Gallengänge	zart	zart	zart	zart
<u>Histologie</u>				
Kollagenfaserbildung	keine	vereinzelt	herdförmig	herdförmig
Fibroblasteninvasion				
Entzündungsreaktion im Anastomosenbereich	keine	gering	gering	keine
Galleausfällung	keine	keine	keine	keine
Entzündliche Veränderungen der Leber	keine	keine	keine	keine

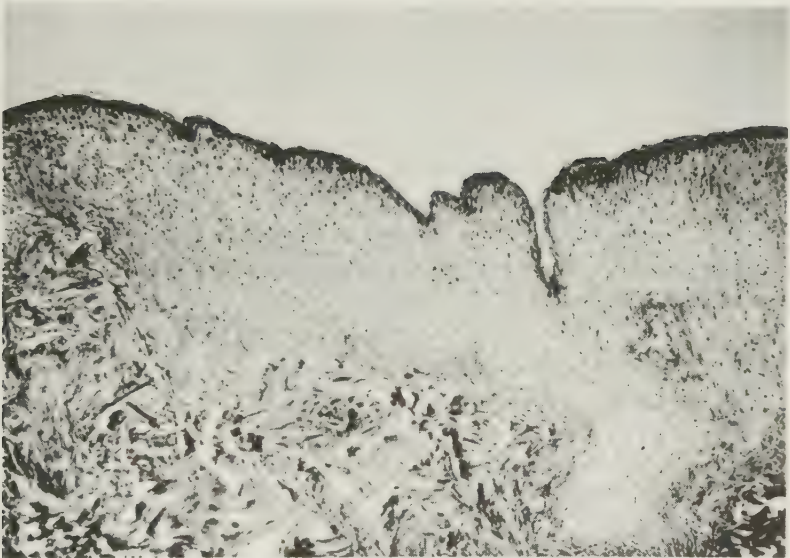


Abb. 19: HUND A 4 - Sektion am 28. postop. Tag
Anastomosenbereich - Längsschnitt
van Gieson-Färbung, Vergrößerung 120-fach

Durchgehend fest fixiertes Transplantat mit reichlich lockerem Kollagenfaserwerk. Übergangszone zeigt lockeres Granulationsgewebe ohne entzündliche Reaktion. Herdförmige Fibroblasteninvasion in das Transplantat vom Randbereich aus. Keine Galleablagerungen.

Gruppe B: (Sektionen am 248., 454., 485., 498. u. 560. Tag)

Makroskopisch war der neugebildete Choledochusabschnitt dieser Tiere vom übrigen Gallengang kaum zu unterscheiden. Er war reizlos anastomosiert, an einigen Stellen mit der Umgebung narbig verwachsen und bei 4 von 5 Tieren uneingeschränkt durchgängig ohne eine Schrumpfung oder Striktur.

Histologisch stellte er sich als derbes Rohr aus faserreichem, zellarmen Bindegewebe mit adipösen Anteilen dar, auf dessen innerer Wandschicht ab dem 248. Tag kleine Schleimhautinseln als mögliche Zeichen einer herdförmigen Epithelisierung zu sehen waren (Abb.20 u.21). Das Transplantat selbst war nicht mehr zu erkennen.

Bei einem Tier (B 3 - 485. Tag) wurde eine mäßige Striktur der distalen Anastomose festgestellt. Histologisch fanden sich bei diesem Tier Zeichen einer ausgeprägten lymphoplasmazellulären, chronischen Entzündung im Anastomosenbereich, die sich auf die oberen Wandschichten beschränkte. Die Schleimhaut des übrigen Choledochus wies atrophisch-degenerative Bezirke und reichlich kleine Bilirubinablagerungen auf. Ebenso wurden Bilirubinablagerungen in den intrahepatischen Gallengängen gefunden. Eine diffuse, großtropfige Verfettung der Leber mit periportal vereinzelt nachweisbaren entzündlichen Rundzellinfiltraten hatte sich als Folge einer Cholestase ausgebildet.

Bei allen anderen Tieren waren weder makroskopisch noch histologisch Zeichen einer Cholangitis, Konkrementbildung oder Cholestase festzustellen. Ebensowenig wurden entzündliche oder degenerative Veränderungen der Leber (Abb.22) und des Pankreas, sowie Lymphknotenvergrößerungen im Bereich der Oberbauchorgane gefunden.

Eine Zusammenstellung und Zuordnung der Ergebnisse zu den einzelnen Tieren zeigt die Tabelle 16.

Gruppe B
(ohne Gallengangsdrainage)

	B 1	B 2	B 3	B 4	B 5
Hund					
Überlebensdauer	248 Tage	454 Tage	485 Tage	498 Tage	560 Tage
<u>Sektion</u>					
Strikturen	keine	keine	mässig	keine	keine
Konkremente	keine	keine	Billrubinablag.	keine	keine
<u>Histologie</u>					
Zellstruktur d. neugebildeten Choledochusabschnittes	fibro-adipös	fibro-adipös	Transpl.Reste fibro-adipös	fibro-adipös	fibro-adipös
Epithelisierung (Schleimhautinseln)	keine	herdförmig	atroph. dünn	herdförmig	atroph. dünn
Entzündungszeichen im Anastomososenbereich	keine	keine	deutlich	gering	keine
Entzündliche/degenerative Veränderungen d. Leber	keine	keine	deutlich	keine	keine
<u>Cholangiogramm</u>					
Dilatation d. proximalen extrahep. Gallengänge	keine	—	mässig	keine	—
Intrahep. Gallengänge	zart	—	leicht gestaut	zart	—



Abb. 20



Abb. 21

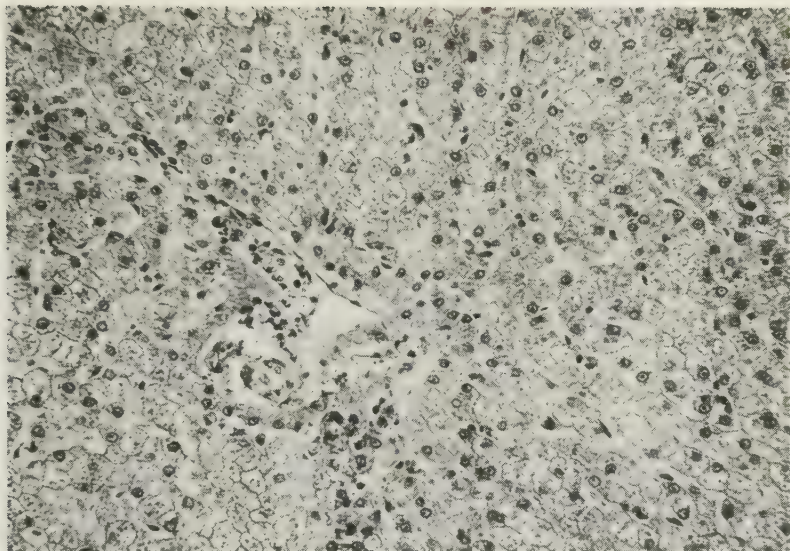


Abb. 22:

Abb. 20: HUND B 4 - Sektion am 498. postop. Tag
neugebildeter Choledochusabschnitt
HE-Färbung, Vergrößerung 40-fach

Abb. 21: HUND B 2 - Sektion am 454. postop. Tag
neugebildeter Choledochusabschnitt
HE-Färbung, Vergrößerung 100-fach

Bei beiden Präparaten im neugebildeten Choledochusabschnitt reichlich lockeres Granulationsgewebe ohne entzündliche Reaktion mit vereinzelt eingelagerten Schleimhautinseln als Zeichen einer herdförmigen Epithelisierung. Keine Transplantatreste, keine Galleausfällungen.

Abb. 22: HUND B 2 - Sektion am 454. postop. Tag
HE-Färbung, Vergrößerung 100-fach.

Leber ohne Zeichen einer periportalen Entzündung oder Cholestase.

Gruppe C: (Sektionen am 222., 404., 561., 562. u. 563. Tag)

Wie bei Gruppe B stellte sich die neugebildete Choledochusstrecke makroskopisch als reizlos anastomosiertes, vom übrigen Choledochus kaum abgrenzbares Rohr, histologisch als bindegewebiger, teils adipöser Gewebsverband dar.

Nach Längseröffnung von Choledochus und Gallenblase fielen bei allen Tieren dieser Gruppe eine völlig inkrustierte Gallengangsdrainage und mehr oder weniger zahlreiche Anhäufungen von Bilirubingries verteilt über das ganze Gallenwegsystem auf (Abb. 23). Bei 4 von 5 Tieren führte dies zu einer verminderten Durchgängigkeit und mehr oder weniger starken Dilatation des gesamten Gallenganges einschließlich des neugebildeten Choledochusabschnittes. Darüberhinaus fanden sich bei 3 Tieren, dem neugebildeten Choledochusabschnitt aufliegend, gallig imbibierte Reste des ursprünglichen Prothesenmaterials (Abb. 24).

Eine ausgeprägte chronische Entzündung, begleitet von herdförmig degenerativ-autolytischen Veränderungen der Choledochusschleimhaut, wurde histologisch bei zwei Tieren (C 4 - 562.Tag u. C 5 - 563.Tag) festgestellt. Sie erstreckte sich über den gesamten Ductus choledochus. Ihr Ausgangspunkt war nicht mehr abgrenzbar. Auch die Gallengänge der übrigen Tiere wiesen in ihren inneren Wandschichten vereinzelt Zeichen einer geringen Entzündungsreaktion auf.

Als Zeichen einer Epithelisierung waren im neugebildeten Choledochusabschnitt bis zum 404.Tag (Tier C 2), wie bei den Tieren der Gruppe B, nur einzelne Schleimhautinseln zu erkennen. Bei den Tieren mit längerer Versuchszeit (C 3 - 561.Tag u. C 4 - 562.Tag) hatte sich eine dünne, durchgehende Epithelschicht gebildet, die wie die Schleimhaut des übrigen Choledochus an der Oberfläche zwar herdförmige Ne-

Gruppe C
(mit Gallengangsdrainage)

Hund	C 1	C 2	C 3	C 4	C 5
Überlebensdauer	222 Tage	404 Tage	561 Tage	562 Tage	563 Tage
Sektion					
Strikturen	keine	keine	keine	keine	keine
Konkremente	vereinzelt	zahlreich	wenig	zahlreich	zahlreich
Drainage	inkrustiert	inkrustiert	inkrustiert	inkrustiert	inkrustiert
Histologie					
Zellstruktur d. neugebildeten Choledochusabschnittes	fibro-adipös	fibrös Transpl. Reste	fibro-adipös	fibro-adipös Transpl. Reste	fibrös Transpl. Reste
Epithelisierung (Schleimhautinseln)	keine	vereinzelt	atroph. dünn	keine	nekrotische Schleimh. Reste
Entzündungszeichen im Anastomososenbereich	gering herdförmig	gering herdförmig	einz. Entzündungs- zellen	ausgeprägt	ausgeprägt
Entzündliche/degenerative Veränderungen d. Leber	Abszess	einz. Entzündungs- zellen	keine	Abszess	keine
Cholangiogramm					
Dilatation d. proximalen extrahep. Gallengänge	gering	—	gering	deutlich	deutlich
Intrahep. Gallengänge	leicht gestaut	—	zart	gestaut	gestaut

krosen aufwies, in den basalen Abschnitten aber gut erhalten war (Abb.25 u. 26). Bei einem der Tiere mit chronischer Cholangitis (C 5 - 563.Tag) waren nur mehr einzelne nekrotische Schleimhautreste zu sehen.

Die histologische Untersuchung der Leber ergab bei drei Tieren (404., 562. u. 563. Tag) vereinzelt auch Bilirubinablagerungen in den intrahepatischen Gallengängen. Bei zwei Tieren (C 1 - 222. u. C 4 - 562.Tag) wurde ein Abszeß unter der Kuppe des rechten Leberlappens gefunden. Die restliche Leber war, wie die der anderen Tiere, unauffällig (Abb.27 u.28).

Im oberen Dünndarmabschnitt wurden bei drei Tieren 15-20 cm distal der Papille teils floride, teils abgeheilte Ulcera duodeni festgestellt. Es handelt sich in allen drei Fällen um Tiere mit geringer bis mäßiger Cholestase (siehe auch klin.Verlauf).

Die Nieren zweier Tiere (222. u. 562.Tag) wiesen histologisch Zeichen einer interstitiellen Nephritis auf.

Eine genaue Zuordnung der Ergebnisse zu den einzelnen Tieren zeigt die Tabelle 17.

Makro- und histopathologische Ergebnisse nach völliger Choledochusdurchtrennung vor Interpositionsplastik:
(Sektion am 563. Tag)

Wie in Gruppe C waren auch hier die völlig inkrustierte Gallengangsdrainage und reichliche Ablagerungen von Bilirubinriesen auffällig. Ebenso war eine geringe herdförmige Entzündung zu sehen, die sich über den gesamten Gallengang erstreckte. Der Ductus choledochus war über seine ganze Länge einschließlich des neugebildeten Abschnittes leicht dilatiert. Bis auf einige nekrotische Schleimhautreste fanden sich keine Anzeichen einer Epithelisierung.

Die Leber wies makroskopisch und histologisch keine krankhaften Veränderungen auf.



Abb.23



Abb.24

Abb. 23: Bei Sektion der Tiere mit Gallengangsdrainage wurden zahlreiche Anhäufungen von Bilirubingries festgestellt.

Abb. 24: Konglomerat aus Bilirubingries, Fadenresten und Prothesenmaterial (Hund C 4 - Sektion am 562. postop. Tag)

Abb. 25: Hund C 3 - Sektion am 561. postop. Tag
neugebildeter Choledochusabschnitt.
HE-Färbung, Vergrößerung 40-fach.

Abb. 26: Hund C 4 - Sektion am 562. postop. Tag
neugebildeter Choledochusabschnitt.
HE-Färbung, Vergrößerung 100-fach.

In beiden Präparaten neugebildeter Choledochusabschnitt aus körpereigenem Bindegewebe, überzogen von einem schmalen aber durchgehenden Epithel, das an der Oberfläche teils nekrotisch, in den basalen Abschnitten aber gut erhalten ist. Herdförmige Einlagerungen von Gallepigment an der Oberfläche. In den tieferen Schichten diskrete Zeichen einer geringen Entzündung. Kein Transplantatgewebe mehr erkennbar.

Abb. 27: Hund C 3 - Sektion am 561. postop. Tag
HE-Färbung, Vergrößerung 250-fach.
Leber ohne Anzeichen einer Cholestase oder einer periportalen Entzündung.

Abb. 28: Hund C 4 - Sektion am 562. postop. Tag
HE-Färbung, Vergrößerung 120-fach.
Leber mit vereinzelt Entzündungszellen und Gallethromben als Zeichen einer leichten Cholangiolithis und Cholestase.



Abb.25



Abb.26

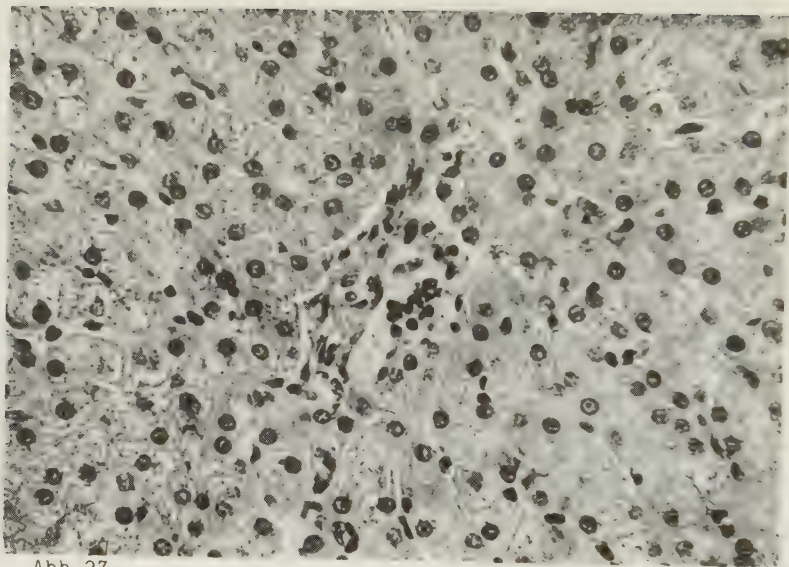


Abb. 27

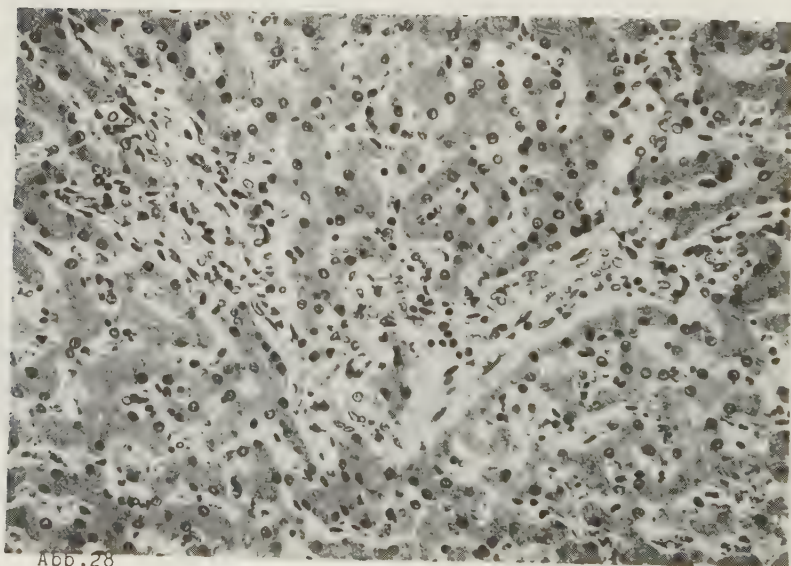


Abb. 28

Makro- und histopathologische Ergebnisse bei kurzzeitiger
Gallengangsdrainage: (Entfernung am 36.postop. Tag, Sektion
am 454. Tag)

Sektionsergebnisse und Histologie dieses Tieres entsprachen völlig den Befunden der Gruppe B. Sie wurden deshalb in dieser Gruppe besprochen und das Versuchstier in Tabelle 16 als Tier B 2 aufgeführt.

H DISKUSSION

Die Ergebnisse zeigen, daß ein Gallengangersatz mittels Solco^R-Graft durchaus möglich ist und auch über längere Zeit zu guten Ergebnissen führen kann. Mit postoperativen Überlebenszeiten bis zu 18 Monaten bei meist guter Funktion und Durchgängigkeit des Gallenwegssystems (Tiere der Gruppe B) liegt die Beobachtungsdauer des Versuches über den meisten bisher beschriebenen Versuchszeiten (s.Kap.C).

1.) Todesursachen:

a) Technische Fehler:

Die Mortalität der Methode erscheint mit 4 Tieren zunächst hoch, wobei ein Vergleich mit den weit höheren Mortalitätsraten der meisten bisher beschriebenen Gallengangs-Interpositionsversuche (Kap.C u.D) nicht befriedigt. Von Bedeutung ist dagegen, daß 2 der 4 Tiere in den ersten 14 Tagen nach Operation an einer Anastomosen-Insuffizienz durch Fadenausriß, bzw. an einer intraoperativ übersehenen Koagulationsverletzung des Choledochus starben.

Auch die Autoren anderer Rekonstruktionsversuche hatten eine erhebliche Verlustquote infolge operationstechnischer Komplikationen zu verzeichnen.

Dies macht noch einmal das Risiko iatrogenen Läsionen bei Gallenwegseingriffen deutlich, wie es bereits bei einer "einfachen" End-zu-End-Anastomose vorliegt. Daß dort die Komplikationsrate auf Grund technischer Fehler noch höher ist, zeigen die Sammelstatistiken der großen Spezialkliniken mit jeweils mehreren 100 Fällen (LAHEY-KLINIK, MAYO-KLINIK).

Auch LANDES u.Mitarb. (1980) fanden bei ihren Rekonstruktionsversuchen eine höhere Komplikationsrate bei einer Kontrollgruppe, die lediglich mit End-zu-End-Anastomosen ver-

sorgt wurde, als bei der eigentlichen Versuchsgruppe, deren Gallengänge mittels Jejunum-Patches erweitert worden waren.

b) Gallige Peritonitis:

Obwohl es sich bei den im vorliegenden Versuch beobachteten Insuffizienzen um sehr kleine Lecks handelte, konnte der Tod durch gallige Peritonitis trotz Gallengangsdrainage und Antibiotikabehandlung nicht verhindert werden. Die besondere Empfindlichkeit von Hunden gegenüber freier Galle in der Bauchhöhle, auch bei geringen Mengen, ist seit HORRALL u. Mitarb. (1929) bekannt. Dabei spielt es keine Rolle, ob die Galle infiziert oder steril ist, wie MILES u. HOWARD (1953) zeigen konnten. Sie beschrieben sofortige Todesfälle nach Choledochotomie durch in das Peritoneum ausfließende Galle, ohne daß organisch Veränderungen hervorgerufen wurden. Die Gallensalze im Blut waren dabei auf das 25 fache angestiegen. Eine provisorische intraabdominelle Penicillin-gabe während der Operation, wie SANTOS (1957) sie vorschlug, erschien somit nicht sinnvoll.

c) Ulcera duodeni:

Ob es sich bei dem perforierten Ulcus duodeni, an dem ein 3. Tier starb, um eine Streßfolge durch Operation und Stallhaltung eines in freier Umgebung aufgewachsenen Tieres oder um die Folge einer Cholestase handelte, ist nicht eindeutig zu entscheiden. Seit BOLLMANN u. MANN (1932) durch Unterbindung des Ductus choledochus mehrere Ulcera erzeugten, ist bekannt, daß ein Gallestau häufig zu Ulcera duodeni führt. Auch in der Reihe der Gallengangsrekonstruktionsversuche wurden immer wieder Duodenalulcera beschrieben. SANTOS (1957) sieht darin eine häufige Komplikation beim Gallengangsersatz und schreibt sie der fehlenden Neutralisation der Magensäure durch die Hundegalle bei Cholestase zu.

Bei seinen Versuchstieren trat das Ulcus stets in Zusammenhang mit einem totalen Choledochusverschluß auf. Bei PEARCE u. Mitarb. (1951) starben nach Ersatz des Gallenganges durch freies Venentransplantat 12,5% der Tiere an der Perforation eines oder mehrerer Ulcera duodeni. Bei Sektion zweier weiterer Tiere fand PEARCE abgeheilte Duodenalulcera. Alle diese Tiere wiesen eine Cholestase auf. PROKSCHA (1975) berichtet über 2 Todesfälle bei 28 Tieren nach Ulcusperforation, bzw. Ulcusblutung und über Teerstühle und Hämoglobinabfall im klinischen Verlauf mehrerer weiterer Tiere. Er sah keinen direkten Zusammenhang mit einer Änderung des Galleflusses nach Transplantation und ordnete die Symptome einander nicht zu. Seiner Meinung nach handelte es sich um als Nebenfunde auftretende Streßulcera. 4 Tiere mit Duodenalulcera fanden HOOPER u. SHACKELFORD (1962) unter 17 Hunden mit mehr oder weniger deutlicher Cholestase nach Gallengangsersatz mit Tantalum in einem Zeitraum von 7-158 Tagen.

Auf die bei biliodigestiven Anastomosen (vornehmlich bei Choledocho-Jejunostomien) auftretenden Ulcera duodeni wurde bereits hingewiesen.

Auch im vorliegenden Versuch waren die bei Sektion zweier weiterer Tiere festgestellten, teils floriden, teils abgeheilten Duodenalulcera aller Wahrscheinlichkeit nach auf eine Cholestase bei inkrustierter T-Drainage zurückzuführen. Dagegen fand sich bei Sektion des an einer Ulcusperforation verstorbenen Tieres aus der nicht operierten Kontrollgruppe kein Hinweis auf eine Cholestase oder eine sonstige Veränderung der Gallenwege.

Somit sind beide Ursachen, Gallestau und Streß, für die Entstehung der Ulcera möglich.

d) Leberabszesse:

Die Todesursache eines 4. Tieres muß eindeutig als Auswirkung der Cholestase im Zusammenhang mit einem Verschuß der Gallengangsdrainage gesehen werden. Das Tier mußte am 222. Tag wegen eines Leberabszesses getötet werden.

MADDEN (1973) u. SAHARIA et al (1977) konnten zeigen, daß sich bakterielle Infektionen der Gallenwege häufig infolge einer Cholestase entwickeln. Auch zahlreiche Autoren von Choledochusrekonstruktionsversuchen beschrieben bei ihren Versuchstieren Leberabszesse und -nekrosen als nicht seltene Folge einer Cholestase (MC CORRISTON u. MC KENZIE 1948, PEARCE 1951, HARDIN u. KITTLE 1951, LARY u. SCHEIBE 1952, LEARY 1953, SANTOS 1957, SCHATTEN 1957, PROSCHKA 1975).

Im vorliegenden Fall wurde nicht der Versuch unternommen, durch eine Antibiotika-Behandlung die Überlebenszeit zu verlängern. Wie schon FRASER u. Mitarb. (1951) festgestellt haben, können Antibiotika die Bildung von Leberabszessen oder -nekrosen weder verhindern noch heilen.

2.) Die Bedeutung der Laborparameter für die Beurteilung des postoperativen Verlaufs und die Beeinflussung der Werte durch Hymecromon^R:

Die unmittelbar postoperative Erhöhung der Laborwerte in den ersten 10 Tagen, wie sie von PIKULA u. ELOVITZ (1961) auch schon bei Mobilisation des distalen Choledochus ohne Eröffnung beschrieben wurde, versuchten wir durch intraoperative Injektion von Hymecromon^R-Natrium in den Ductus choledochus und durch i.v.-Injektion am 1. und 2. postoperativen Tag zu vermeiden. Es wurde aber durch die Gabe des vor allem auf den Sphinkter Oddi wirkenden spasmolytischen und choleretischen Mittels (FONTAINE et al 1968) nur eine

unwesentliche Besserung der Abflußverhältnisse in Form einer Senkung der Laborwerte erkennbar. Zwar ist eine schnelle Wiederherstellung des Papillenspiels, die Aufhebung von Spasmen und eine vermehrte Cholerese postoperativ ohne Zweifel förderlich. Daß hierzu Hymecromon^R deutlich beiträgt, konnten ROTH (1976) u. HERDTER u. ERHART (1976) an verschiedenen Patientengruppen zeigen. Die posttraumatische ödematöse Schwellung jedoch, die im wesentlichen für die vorübergehende Abflußstörung verantwortlich ist und die um so erheblicher wird, je komplizierter die Art der Interposition ist (z.B. bei autologen Transplantaten, deren Lumina erst gebildet werden müssen), wird nicht feststellbar beeinflußt.

Im vorliegenden Versuch konnten durch Gabe von Hymecromon^R zumindest funktionelle Gallenwegsstörungen, wie sie bei anderen Autoren (MICHIE u. GUNN 1964, BELZER 1965, BRADLEY 1967) immer wieder alternativ zu den durch das Transplantat verursachten Cholestaseerscheinungen diskutiert werden, ausgeschlossen werden.

Über die Aussagekraft der alkalischen Phosphatase zur Beurteilung des postoperativen Verlaufes nach Choledochusrevisionen wurde bereits viel diskutiert und geschrieben (BOLMANN u. MANN 1932, HALLBERG u. JONSON 1960b u. 1960c, DUNPHY u. STEPHENS 1962, WILLIAMS 1963, BELZER 1965, LUDWICK 1969). Die Meinungen darüber, ob die AP ein ausreichend sensibler Parameter sei oder nicht, sind dabei sehr unterschiedlich. Zurecht wird darauf hingewiesen, daß ein Anstieg der AP erst bei einem Druck im Choledochus von etwa 24 cm H₂O erfolgt (RUEFF 1972), während bereits bei einem Druck von ca. 15 cm H₂O eine Cholestase vorliegt, die auf längere Zeit zu einer Dilatation der proximalen Gallenwege führt. DUNPHY u. STEPHENS (1962) u. SHERMAN (1963) beobachteten mehrfach Dilatationen der proximalen Gallenwege und

geringe Entzündungen ohne einen Anstieg der AP-Werte und beklagten die mangelnde Korrelation zwischen Labor und Klinik.

Auch im vorliegenden Versuch war bei den Tieren der Gruppe C mit langsam fortschreitender Cholestase, infolge inkrustierter Gallengangsdrainagen zunächst nur eine grenzwertige AP - Erhöhung, zum Teil mit einer zeitlichen Verzögerung gegenüber den ersten Stasezeichen im Cholangiogramm, zu sehen, während bei plötzlichen Veränderungen der Durchflußverhältnisse, wie sie in der unmittelbar postoperativen Periode auftraten, eine sehr gute Korrelation der AP -Werte zur Klinik zu beobachten war.

Jedoch war auch für die relativ frühzeitige Erkennung einer langsam fortschreitenden Cholestase die AP noch ausreichend sensibel, was in den Mittelwertkurven der Kollektive auf Grund der geringen Wertunterschiede nicht mehr zum Ausdruck kommt.

Ein vorübergehender Anstieg der Bilirubinwerte über die Normgrenze, wie er von vielen Autoren beobachtet wurde, war im vorliegenden Versuch nur bei dem Tier, dessen Choledochus völlig reseziert worden war, zu sehen. Soweit die Werte innerhalb des Normbereiches erhöht waren, kehrten sie wie bei HALLBERG u. Mitarb. (1960), DUNPHY (1962), WILLIAMS (1963), schneller als die AP zu ihrem ursprünglichen Niveau zurück.

Die Bestimmung der Gerinnungsfaktoren und eine qualitative Analyse des Lipoprotein X hatte bei den ersten untersuchten Tieren keine zusätzliche Aussage erbracht und wurde deshalb im weiteren Verlauf des Versuches nicht fortgesetzt.

3.) Eignung der Prothese als Gallengangsersatz im Hinblick auf die eingangs gestellten Forderungen:

Inwieweit haben nun die verwendeten Kollagenprothesen, die eingangs an einen suffizienten Gallengangsersatz gestellten Forderungen im einzelnen erfüllt?

Vor Versuchsbeginn stand fest, daß die Prothesen den Forderungen nach Dichte und annähernder Lumengleichheit genügen würden. Im Rahmen des Herstellungsverfahrens werden die fertigen Solco-Prothesen vor Verpackung mit 200 mm Hg Preßluft (eingetaucht in Wasser) auf ihre Dichtigkeit hin überprüft.

Die Verwendung von Kälberkarotiden ermöglicht sehr kleine Prothesendurchmesser bis zu 5 mm. Nur bei den Tieren mit sehr zarten Gallengängen gab es deshalb einen geringen Lumenunterschied zwischen Gallengang und Prothese. Für die klinische Anwendung hat dies bei dem erheblich größeren Gallengang des Menschen keine Bedeutung.

Die Beständigkeit der Prothesen gegenüber Galle erwies sich im In-Vitro-Versuch. Die Operation wurde in einem Schritt durchgeführt und war im Vergleich zu einer biliodigestiven Anastomose ein kleiner Einriff.

Somit bleiben die Forderungen nach fehlender Immunogenität und geringer Fremdkörperreaktion, biologischer Fixation der Prothese, geringer Neigung zur Konkrementbildung und nach einer vollständigen und zügigen Epithelisierung.

4.) Immunologische und Fremdkörper-Eigenschaften von Kollagenprothesen:

Seit es ROSENBERG (1956) zum ersten Mal gelang, durch Behandlung von Rinderkarotiden mit Ficin, dem proteolytischen Ferment aus der Milch wildwachsender Amazonasfeigen, die für immunologische Reaktionen besonders relevanten Bestandteile, wie Muskulatur und elastische Fasern vom Kollagen-

typ III, aus der Gefäßwand zu eliminieren, haben zahlreiche Verbesserungen des Proteolyseverfahrens zu einer immer geringeren Immunogenität von Kollagenprothesen geführt. Waren bei dem von ROSENBERG beschriebenen "statischen" Verfahren (die Prothesen wurden lediglich in 1%ige Ficinlösung eingelegt) noch Muskelfaserreste und elastische Fasern im verbliebenen Kollagenstrumpf zu sehen, so fanden sich nach der von WALTER u. SCHMITZ (1975) beschriebenen abgestuften Proteolyse unter standardisierten Bedingungen, die sie als "dynamisches" Verfahren bezeichneten, nur mehr ein reines Kollagengerüst.

Die Behandlung der Prothesen mit Dialdehydstärke, die zunächst der Stabilisierung des Kollagenstrumpfes diente, führte zu einer weiteren wesentlichen Verminderung der Immunogenität (MATTILA u. FOGARTY 1973). Wie DE FALCO (1970), DILLON et al (1972), MERIKEL u. Mitarb. (1974) und DE WECK u. JAEGER (1975) in ihren immunologischen Studien zeigen konnten, waren nach Dialdehydstärkebehandlung keine antigenen Eigenschaften mehr erkennbar. Auch in der klinischen Anwendung als Gefäßersatz kam es bei über 300 Fällen bis auf gelegentliche, kleine lymphoplasmazelluläre Infiltrate bei thrombosierten Prothesen (JOHNSON u. KENOYER 1974) kaum zu immunologischen Komplikationen (ROSENBERG 1970, MERIKEL et al 1974, DARDIK et al 1974). Lediglich bei Prothesen, die noch nach dem "statischen" Verfahren hergestellt waren, wurden von STANISIC u. GLOOR (1975) Immunreaktionen beschrieben.

Dagegen waren zunächst noch entzündliche Fremdkörperreaktionen mit Einlagerung von zahlreichen Fremdkörperriesenzellen zu sehen (STANISIC u. GLOOR-1975). Dies war auf die Verwendung von im Sterilisationsmedium aufbewahrten und versandten Prothesen zurückzuführen, die vor Implantation nur kurz in NaCl-Lösung gespült wurden. Bei Einbringung solcher Prothesen in Fibroblasten-Kulturen sahen WALTER u. SCHMITZ (1975) eine deutliche toxische Wirkung auf die Umgebung mit einem Absterben der Kulturzellen.

Bei Umstellung der chemisch sterilisierten Prothesen auf Gewebefreundlichkeit durch stufenweise Entfernung des Sterilisationsmediums aus dem Gewebe sowie Lagerung und Versand in einem gewebefreundlichen Medium (Verfahren bei Solco^R-Graft) wurde eine toxische Wirkung oder Fremdkörperreaktion nicht mehr beobachtet. Bei der klinischen Anwendung von in Sterilisationsmedium und in gewebefreundlichem Medium aufbewahrten Prothesen konnten SEGE u. AMGWERD - (1975) mit letzteren deutlich bessere Erfolge erzielen.

Im vorliegenden Versuch waren keine Abstoßungsreaktionen zu sehen. Ob die geringe lymphoplasmazelluläre Entzündung, die bei einigen Tieren vom Ende der 2. bis zur 4. Woche beobachtet wurde, auf eine Fremdkörperreaktion zurückzuführen ist, kann auf Grund der kleinen Fallzahl nicht beantwortet werden. Sie schien jedenfalls keinerlei Auswirkung auf den Umbauvorgang der Prothese zu haben.

5.) Integration der Prothese und Ersatz durch körpereigenes Gewebe:

Entscheidend für den Erfolg und für die klinische Anwendbarkeit der Prothese war die Frage, ob im vorliegenden Versuch, ähnlich wie beim Gefäßersatz durch Kollagenprothesen, eine Fixation durch Einwachsen von Empfängerorgewebe in das Kollagennetz stattfinden würde. Weiterhin war zu klären, ob ein langsamer Ersatz der Prothese und die Differenzierung eines neuen Gallengangs aus körpereigenen Zellen möglich wäre, oder ob das Interponat nach Art der Alloplastiken als zwar immunologisch neutraler, aber doch körperfremder dauerhafter Gallengangsersatz bestehen bleiben würde.

Den völligen Ersatz eines bovinen Heterografts durch Empfängerorgewebe innerhalb eines Jahres beschrieb erstmals ROSENBERG(1958) bei Versuchen zur Gefäßrekonstruktion an Hun-

den. Auch DE TAKATS u. Mitarb. (1959) beobachteten ein kontinuierliches Verschwinden boviner Kollagenprothesen mit einhergehendem Ersatz durch körpereigenes Bindegewebe bis zum 184. Tag nach Implantation. Sie benutzten, wie ROSENBERG, noch mit Formalin behandelte Prothesen. DALE u. LEWIS (1969) sahen bei Prothesen, die mit Dialdehydstärke gehärtet waren, einen Umbau nach 40 Tagen. Alle diese Autoren erläutern ihre Befunde nicht näher und geben keine detaillierten histologischen Ergebnisse an.

Die genaueste Schilderung des Umbauvorganges boviner Kollagenprothesen beim Gefäßersatz gaben WALTER u. SCHMITZ (1975) nach Interposition von Solco^R-Graft in die Aorta abdominalis von Hunden und nach In-vitro-Versuchen mit Kulturzellen. Während in den ersten 10 Tagen nach Interposition im Tierversuch noch keine Veränderungen an Prothese und Gallengang zu erkennen waren, beobachteten WALTER u. SCHMITZ nach 30 Tagen bereits zahlreiche Fibroblasten und neugebildete Kollagenfasern, die bis dicht unter die innere Oberfläche der Prothese vorgewachsen waren. Nach 90 Tagen war die Wand der ursprünglichen Prothese erheblich verschmälert, nach 180 Tagen an einigen Stellen völlig durchbrochen und durch neugebildetes Bindegewebe ersetzt. Auch zahlreiche glatte Muskelfasern unterschiedlicher Verlaufsrichtung waren zu sehen. Diese Befunde veränderten sich in der weiteren Beobachtungszeit bis zu 14 Monaten nicht mehr nennenswert.

Es blieb also im Gegensatz zu den Beobachtungen von ROSENBERG und DE TAKATS ein Rest des ursprünglichen Prothesenmaterials erhalten, das zwar gut integriert und fixiert, aber eben doch Fremdgewebe war.

Die einzelnen von WALTER und SCHMITZ im Tierversuch beobachteten Umbauschritte sind für den Ersatz von Choledochus beinahe identisch. Wie die histologischen Befunde der

Gruppe A und B im vorliegenden Versuch zeigten, findet der maßgebende Teil des Umbauvorganges vom Ende der zweiten bis zur vierten Woche statt. Äußerlich wies darauf ein erneuter leichter Anstieg der alkalischen Phosphatase während der dritten und vierten Woche hin, nachdem die unmittelbar postoperativ erhöhten Werte gegen Ende der ersten Woche bereits wieder deutlich abgefallen waren. Der Umbau begann, wie auch bei WALTER u. SCHMITZ, mit einer Fibroblasten-Invasion in die Maschen des Kollagenfasernetzes der Prothese von den Anastomosen und dem belassenen Choledochushinterwandstreifen her und mit einer Kollagenfaserneubildung.

Nach 3 Wochen waren die Anastomosen reizlos verwachsen und das Graft im Transplantatlager zumeist gut fixiert. Die Aufsplitterung der bovinen Kollagenfasern deutete den Abbau der Prothese an. Zugleich war ein bindegewebiger Umbau der prothesennahen Choledochusabschnitte, vor allem aber des belassenen Hinterwandstreifens, feststellbar. Dieser bildete sich in der Folgezeit unter Verlust seines Epithels zu einem gut mit dem Transplantat verbundenen bindegewebigen Strang um. Auch WALTER u. SCHMITZ hatten nach 30 Tagen eine vermehrte Einlagerung von Kollagen in den prothesennahen Arterienabschnitten und einen Verlust glatter Muskelfasern beobachtet. Vasa Vasorum waren im vorliegenden Versuch, ebenso wenig wie beim Gefäßersatz zu sehen.

Im Gegensatz zu WALTER u. SCHMITZ war jedoch die Prothese ab dem 222. Tag als solche nicht mehr erkennbar. An ihrer Stelle fand sich körpereigenes, zellarmes Bindegewebe, das vom normalen Choledochus kaum mehr zu unterscheiden war. Wie bei ROSENBERG (1958,1962,1970) und DE TAKATS (1959) hatte bei den meisten Tieren ein völliger Ersatz der Prothese ohne Zurücklassung von bovinem Material stattgefunden.

Daß ein solcher Ersatz durch Eigengewebe bei einigen Tieren der Gruppe C nur unvollständig eintrat, muß zunächst der Irritation durch die Gallengangsdrainage zugeschrieben werden. Die meist vorhandene Begleitentzündung und wahrscheinlich auch der mechanische Reiz behinderten eine feste Fixation und eine völlige Durchbauung mit Eigengewebe. Das von den Anastomosen her über die Prothese gewachsene Rohr aus körpereigenem Bindegewebe verband sich nur teilweise mit dem Heterograft durch Einsprossung von neugebildeten Kollagenfasern. Bei drei Tieren lagen größere Teile des Prothesenmaterials nur locker der Innenwand aus körpereigenem Kollagen auf und bildeten zusammen mit der Gummidrainage in der entzündlich veränderten Galle einen Kristallisationspunkt für Galleausfällungen und Konkremeate.

Aber auch ohne Choledochusdrainage kann es zu einer Störung des Umbauvorganges kommen, wie bei einem Tier der Gruppe B mit chronischer Cholangitis zu sehen war. Auch hier war die Prothese nur unvollständig umgebaut und die Prothesenreste gallig imbibierte.

Somit wird ein bedeutsamer Einfluß starker entzündlicher Veränderungen auf die Umbauvorgänge im Gallengang erkennbar. Ob neben Entzündungen und mechanischen Irritationen auch noch andere Milieuveränderungen im Gallengang die Organisation von Kollagenprothesen behindern können, kann nicht sicher beantwortet werden.

Die leichten, vorübergehenden Entzündungsreaktionen, die bei den meisten Tieren während der 3. postoperativen Woche beobachtet wurden, hatten keine solche Auswirkung.

Der vorliegende Versuch zeigt also, daß bovine Kollagenprothesen auch bei Verwendung zur Gallengangsrekonstruktion eine feste organische Verbindung mit dem Empfängergerewebe eingehen, und daß nach etwa 8 Monaten zumeist ein völliger

Ersatz des Heterografts durch körpereigenes Gewebe ähnlich wie bei der bei Gefäßrekonstruktion stattgefunden hat, daß aber der Umbau durch Milieuveränderungen im Gallengang sehr leicht negativ beeinflußt werden kann. Neben einer ungenügenden Integration und Organisation der Prothese ist bei ungünstigen Bedingungen vor allem eine rasche Inkrustation zu befürchten.

6.) Konkrementbildung und entzündliche Veränderungen:

Für eine fast ausschließlich in Gruppe C auftretende Konkrementbildung waren folgende Ursachen möglich:

- a) Eine Inkrustation der Gummidrainage,
- b) eine gallige Imbibierung von nicht umgebauten Prothesenresten und zurückgebliebenem Fadenmaterial,
- c) entzündliche Veränderungen des Gallenganges und der Galle,
- d) das Fehlen einer durchgehenden Epitheldecke über dem neugebildeten Choledochusabschnitt.

Die Hauptursache ist sicher in der hohen Inkrustationsneigung der Gummidrainagen zu suchen. Während bei allen Tieren mit Drainage Konkremehte gefunden wurden, war in der Gruppe ohne Gallengangsdrainage nur bei einem Tier eine geringe Konkrementbildung zu sehen.

Über erhebliche Präzipitationen und ein erhöhtes Verschlußrisiko bei Verwendung von Gallengangsdrainagen, insbesondere bei Gummidrainagen, berichteten bereits viele Autoren früherer Versuche. KIRBY u. FITTS (1950) sahen eine Verlegung von Gummi-T-Drainagen bereits zwischen dem 3. und 5. Monat bei einem Drittel ihrer Versuchstiere. AXHAUSEN (1965) beobachtete zahlreiche Verschlüsse an Patienten zwischen dem 5. und 12. postoperativen Monat. Auch MC CORRISTON u. MC KENZIE (1948), SCHATTEN et al (1957), ANDERSON

u. HOERR (1956) und HARDIN u. KITTLE (1951) schrieben einen bedeutenden Teil ihrer Mißerfolge mit Spalt- und Vollhauttransplantaten der Schienung mit Gummituben zu.

Die Rolle von Fremdkörpern in der Galle (z.B. von Fadenresten) als Präzipitationskerne haben SILVENNOINEN (1970), ADLER (1971), MACKIE et al (1973), HÄRB u. REDTENBACHER (1974) und MEISSNER (1976 u.1977) deutlich gemacht.

Im vorliegenden Versuch wurden bei 2 Tieren aus Gruppe C Fadenreste in den Gallekonkrementen gefunden. Bei 3 Tieren waren Reste von nicht umgebautem und der Choledochuswand locker aufliegendem Prothesenmaterial in die Konkreme verbacken.

Daß entzündliche Veränderungen des Gallenganges und der Galle, wie sie bei allen Tieren der Gruppe C und bei dem erwähnten Tier aus Gruppe B vorlagen zur Konkrementbildung führen, ist bekannt. Einige Autoren führen dies auf die Fähigkeit von Bakterien zurück, das wasserlösliche Bilirubin zu deglukuronisieren (MADDEN 1973; SAHARIA et al 1977). Im Zusammenhang mit einer Erhöhung des wasserunlöslichen, nicht glukuronisierten Bilirubins kam es häufig zur Gallengangssteinbildung, wie es bei chronischen hämolytischen Anämien beobachtet wurde (TONDELLI u. ALLGÖWER 1980).

Entzündungsreaktionen entwickeln sich ihrerseits wieder häufig als Folge einer Stase, wie sie bei inkrustierten Drainagen oder bei Strikturen des Gallenganges entsteht. Eine Striktur mit chronischer Cholangitis lag bei dem erwähnten Tier aus Gruppe B vor.

Fremdmaterial führt dagegen oft auch ohne Stase im Gallengang zu entzündlichen Reaktionen. PEARSE (1941) wies als erster darauf hin, daß der Kontakt mit Gummi an der Gallengangswand Cholangitiden hervorruft. COLE (1945) u. WALTERS- (1953) bestätigten dies. Auch SANTOS (1957) und später

PROKSCHA (1975) stellten eine größere Entzündungsrate bei Tieren mit Gummidrainage fest. BRUDENELL (1954) beobachtete *in vitro* ein schnelles Wachstum von Bakterien und Pilzen auf Gummi. Cholangitiden und Leberabszesse bei Verwendung von Gummidrainagen fanden auch LEARY (1953), HARDIN u. KITTLE (1951) und SCHATTEN et al (1957).

Auch die Ausbildung von Strikturen bei Gummidrainagen wurde häufig beschrieben (COLE et al 1945, SANTOS 1957, AXHAUSEN 1965, SCHRIEFERS 1968).

Während bei dem meisten Autoren auch noch andere Ursachen für Konkrementbildung, Entzündung und Strikturen diskutiert werden müssen, können weitere Einflüsse bei LARY u. SCHEIBE (1952), die an 44 Hunden die Heilung des Choledochus bei End-zu-End-Anastomose mit und ohne Gummi-Drainage untersuchten, weitgehend ausgeschlossen werden. In einer Beobachtungszeit von 65 Tagen war bei allen Tieren mit Drainage eine bakterielle Infektion, davon in 90% mit Striktur, zu sehen.

Wenn somit auch im vorliegenden Versuch das eingebrachte Fremdmaterial (Drainagen, Fadenreste) die wesentliche Ursache für eine Konkrementbildung und Entzündungsreaktion einiger Tiere darstellt, und Präzipitationen bei Tieren ohne diese Risiken hier nicht gefunden wurden, so scheint doch auch ohne äußeren Einfluß eine gewisse Neigung der bovinen Kollagenprothesen zur Konkrementbildung vorhanden zu sein. KIRCHNER u. Mitarb. (1978), die gleichzeitig mit unserem Versuch an 15 Hunden Erweiterungsplastiken des Gallengangs mittels Solco^R-Graft-Patches durchführten, fanden innerhalb von 12 Monaten bei 4 Tieren eine Konkrementbildung, ohne daß eine Entzündung feststellbar war. Soweit ihre Schilderung der Operationstechnik erkennen läßt, verwendeten sie keine Gallengangsdrainage. Sie schreiben die Präzipitationsneigung einer fehlenden Epithelisierung der Transplantate zu. HORSCH u. Mitarb. (1979), die ebenfalls

zur gleichen Zeit einen Tierversuch mit Solco^R-Graft, allerdings nur mit einer Beobachtungszeit von 3 Monaten durchführten, fanden keine Konkrementbildung. Auch sie beobachteten keine Epithelisierung.

Frage an diesen Versuch gestellt: Findet eine Epithelisierung des neugebildeten "Gallenganges" statt und in welchem Zeitraum ist eine geschlossene Epitheldecke zu erwarten?

7.) Epithelisierung:

Obgleich über die biologische Interaktion von Choledochus-endothel und fließender Galle und über die möglichen Auswirkungen einer Endothelschädigung auf das Lösungspotential noch keine endgültige Aussage gemacht werden konnte, sind sich fast alle Autoren einig, daß ein intaktes Epithel die notwendige Voraussetzung darstellt, um eine Galleausfällung zu verhindern (SEDGWICK 1951, SCHRIEFERS 1968, RUEFF 1972, PROKSCHA 1975). Dafür spricht auch das Scheitern der meisten bisher zum Gallengangersatz verwendeten alloplastischen Materialien. Selbst mit in der Gefäßchirurgie erfolgreich angewandten Kunststoffen wie Teflon und Dacron konnte eine Konkrementbildung auf Dauer nicht vermieden werden.

Mit organischen Transplantaten war ein bedingter Erfolg nur bei Erhaltung eines bereits vorhandenen Epithels und ausreichender Vaskularisation möglich (Jejunum). Beides war im vorliegenden Versuch nicht vorhanden. Der Erfolg hing somit von einer völligen Epithelneubildung ab. Eindrücklich weist jedoch SCHRIEFERS (1968) darauf hin, daß sich in jahrzehntelangen Beobachtungen das Regenerationspotential der Gallenwegsschleimhaut als äußerst gering erwies. Defektheilungen des Gallenganges mit einem Schluß der Epithellücken wurden nur bei sehr kleinen Choledochusdefekten beschrieben (BELZER 1965).

Es war somit fraglich, ob entweder eine schnelle Gefäßneissprossung durch die Maschen des Kollagenstrumpfes oder ein rechtzeitiger Ersatz des Prothesenmaterials durch körpereigenes Gewebe diese Epithelneubildung entgegen den destrukturierenden Kräften der Galle möglich machen würde.

Eine Epithelisierung boviner Kollagenprothesen bei Verwendung als Arterienersatz sah ROSENBERG bereits 1958. Nach einer Verweildauer der noch mit Formalin gehärteten Kollageninterponate von 2 Jahren beschreibt er eine nicht näher definierte "Pseudointima" auf der Innenfläche eines vom Empfänger selbst gebildeten Kollagenrohres, das die Prothese gänzlich ersetzt hatte.

DALE u. LEWIS (1969) konnten dagegen bei Benutzung von mit Dialdehydstärke quervernetzten Transplantaten (Verfahren nach ROSENBERG 1962), wie sie vom Prinzip her auch im vorliegenden Versuch verwendet wurden, keine Intimaauskleidung der Prothese beobachten. Die Vermutung, die Ursache für die fehlende Epithelbildung könne ein mechanischer Verschluß der Poren durch die eingelagerte Dialdehydstärke sein, wurde jedoch durch die Untersuchungsergebnisse von NAYUDAMMA u. Mitarb. (1957) und von WALTER (1975) entkräftet.

Bei der Behandlung mit Dialdehydstärke handelt es sich, wie NAYUDAMMA zeigen konnte, tatsächlich um eine Quervernetzung im makromolekularen Bereich (Vernetzung der Aldehyd- und Lysingruppen), also um eine chemische Reaktion zwischen Dialdehydstärke und Kollagen. Hierbei verkürzen sich die Perioden der Kollagenfasern. Gleichzeitig kommt es zu einer Aufsplitterung der zunächst groben Faserbündel zu sehr viel feineren Einheiten, womit die gewünschte Stabilisierung einhergeht.

WALTER (1975) konnte elektronenmikroskopisch nachweisen, daß die Netzstruktur des Kollagenstrumpfes auch nach Einwirkung von Dialdehydstärke erhalten blieb und die Maschen bis auf ganz geringfügige Stärkereste frei waren.

Andererseits gelang es WALTER u. SCHMITZ nicht, im In-vitro-Versuch eine problemlose Durchdringbarkeit der bovinen Kollagenprothesen für Kulturzellen zu zeigen. Die Zellen wuchsen zwar schnell in die äußeren Wandschichten der Prothese ein, lagerten sich aber an der innersten Wandschicht, die sie zwischen dem 4. und 10. Tag erreichten, neu an und konnten diese auch über längere Zeit hinweg nicht durchbrechen. Erst nach Einreißen der Protheseninnenwand war ein völliges Durchdringen der Kulturzellen möglich.

Die Auskleidung der Solco^R-Prothese mit einer durchgehenden Pseudointima, die WALTER u. SCHMITZ im Tierversuch nach 30 Tagen beobachteten, schien durch Anlagerung von Blutzellaggregationen aus dem Lumen her entstanden zu sein. Sie ließ sich zunächst noch leicht von der Unterlage abheben und hatte keine Verbindung zu dem von außen in die Prothese einsprossenden Gewebe. Bis zum 90. Tag hatte sich diese Pseudointima zu einem einschichtigen, echten Endothelzellverband ausdifferenziert, der sich vom Endothel der Arterie in nichts unterschied und die ganze Prothesenlichtung auskleidete. Darunter bildete sich subendotheliales Gewebe und glatte Muskelfasern, während nun langsam der Durchbau der gesamten Prothese begann.

Eine frühzeitige Gefäßeinsprossung in die Maschen des Kollagenfasernetzes der Prothese scheidet somit als Mechanismus der Epithelisierung aus.

Beim Gefäßersatz mit Solco^R-Graft beginnt also die Epithelisierung unabhängig von der Durchbauung oder Integration der Prothese. Da ein ähnlicher Mechanismus beim Gallengangersatz nicht denkbar ist, die innerste Wandschicht des Heterografts aber offensichtlich längere Zeit hindurch eine Barriere für eine Epithelversorgung durch die Prothesenwand darstellt, war eine Epithelisierung erst bei weit fortgeschrittenem Umbau der Prothese zu erwarten.

Dem entsprachen die im vorliegenden Versuch gemachten Beobachtungen. So war in den histologischen Präparaten vom 222. postop.Tag noch kein Hinweis auf eine beginnende Epithelisierung zu erkennen. Erst in den Präparaten vom 248. postoperativen Tag fanden sich vereinzelt Drüsenlumina und Schleimhautinseln, die in den Präparaten mit längerer Versuchszeit immer häufiger wurden. Zum Zeitpunkt des ersten Auftretens der Schleimhautinseln war bis auf wenige Reste nichts mehr von der Struktur des ursprünglich eingepflanzten Materials erkennbar. Die Prothese war also weitgehend durch körpereigenes Bindegewebe ersetzt. Eine durchgehende Epithelisierung war erst gegen Versuchsende zu beobachten (Sektionen zwischen dem 560.und 564.Tag).

Es liegt also ein grundlegend verschiedener Mechanismus der Epithelbildung vor. Von einer Epithelisierung der Prothese im eigentlichen Sinne kann im vorliegenden Versuch nicht mehr gesprochen werden. Vielmehr findet eine sehr langsam fortschreitende Epithelisierung des vom Empfänger neugebildeten Kollagenrohres nach völligem Ersatz der Prothese statt. Dies erklärt, warum KIRCHNER (1978) und HORSCH (1979) bei ihren Versuchen in einer kürzeren Beobachtungszeit keine Epithelisierung von Solco^R-Prothesen nach Gallengangsersatz sahen.

Obwohl auch in den aus körpereigenem Bindegewebe neugebildeten Choledochusabschnitten histologisch keine Kapillaren gefunden wurden, zeigt doch das Auftreten einzelner Schleimhautinseln zu Beginn der Epithelisierung, daß neben einem manschettenartigen Einwachsen von den Anastomosen her auch eine diskontinuierliche Endothelialisierung durch Zellen von basal einsprossenden Kapillaren erfolgte, wie sie auch LOOSE et al (1975) an Gefäßen beschreibt. Auch beim Gefäßersatz hatte WALTER (1975) vergeblich in seinen histologischen Präparaten nach Kapillaren gesucht.

Bei den Tieren, deren überbrückte Choledochusstrecken durchgängig epithelialisiert waren, war das Epithel dünn und erschien im Vergleich mit dem angrenzenden Gallengangsendothel deutlich atrophisch. Oberflächennekrosen, die bei einigen Präparaten zu sehen waren, waren zum großen Teil auf Fixierungsartefakte zurückzuführen, da die basalen Epithelschichten gut erhalten waren. Zum Teil waren sie aber auch Auswirkung der chronischen Entzündungsreaktion und der mechanischen Irritation durch die Drainagen. Auch SCHRIEFERS (1968) weist auf die Gefahr einer Wandschädigung infolge von Gallengangsdrainagen hin. Im vorliegenden Versuch waren bei 3 Tieren mit Drainage nur mehr nekrotische oder gar keine Schleimhautreste zu sehen. Immerhin weisen auch diese nekrotischen Reste darauf hin, daß vorübergehend eine Endothelialisierung der neugebildeten Choledochusabschnitte stattgefunden haben muß.

8.) Strikturen:

Eine weitere wichtige Funktion, die das Epithel beim organischen Transplantat erfüllt, ist der Schutz vor Andauung durch Gallensäuren und vor Strikturen, was schon in dem für alle Hohlorgane gültigen, von GINSBURG u. SPEESE (1916) aufgestellten Gesetz der "chirurgischen Pathologie" zum Ausdruck kommt. Hier heißt es: "Wenn die Epithelauskleidung eines lumenhaltigen Gebildes zerstört wird oder verlorengeht und nicht regeneriert werden kann, treten an dieser Stelle Strikturen auf." Dies wird durch die Ergebnisse aller Versuche mit freien Transplantaten bestätigt (s.Kap.B).

Erstaunlich war, daß im vorliegenden Versuch das Fehlen des Epithels über längere Zeit nicht zu einem vermehrten Auftreten von Strikturen führte. Im Gesamtkollektiv gab es lediglich eine einzige mäßige Striktur bei chronischer Cholangitis, also weit weniger als bei End-zu-End-Anastomosen der Gallenwege zu erwarten sind.

Auch KIRCHNER u. Mitarb. (1978) und HORSCH u. Mitarb. (1979) fanden trotz fehlender Epithelisierung keine Strikturen bei Gallengangsersatz mit Kollagenprothesen.

Hieran ist zu sehen, daß Solco^R-Graft als Gallengangsersatz auch längere Zeit hindurch den destruierenden Bestandteilen der Galle ohne Strukturveränderung standhält. Die Ergebnisse der In-Vitro-Versuche bestätigen dies. Auch scheinen die Prothesen das sich erst neubildende körpereigene Bindegewebe, das ja prinzipiell zur Strikturbildung neigt, wie die Beobachtungen von Defektheilungen des Gallenganges zeigten (BELZER 1965, LUDWICK 1969, THULIN 1972), vor Strikturen zu bewahren, bis dieses selbst voll ausgebildet ist, und der Aufbau eines Epithels beginnt.

9.) Vor- und Nachteile der Gallengangsdrainagen:

So vorteilhaft die Schienung des Gallenganges mittels einer Drainage in der unmittelbar postoperativen Phase ist (die Laborparameter des vorliegenden Versuches zeigen dies deutlich), so problematisch erweist sie sich bei Verwendung auf Dauer. Zahlreiche Autoren früherer Rekonstruktionsversuche klagten bei Schienung ihrer Interponate mit den verschiedensten alloplastischen Materialien über eine Verfälschung der Ergebnisse zum Schlechteren (s.S.101-103) oder bestanden darauf, ihre Versuche ganz ohne postoperative Drainage durchzuführen (PROKSCHA 1975).

Insbesondere bei Gummidrainagen wurden immer wieder negative Erfahrungen berichtet. Die geschilderten Nachteile der Verursachung und Förderung von Entzündungen und Bakterienwachstum sowie der Neigung zur Konkrementbildung und Obstruktion wurden auch im vorliegenden Versuch überdeutlich. Aber auch bei den meisten anderen Fremdmaterialien sind diese Nachteile mehr oder weniger häufig zu sehen. Besonders die Neigung zur Inkrustation wurde bei allen Prothesen auf die Dauer beobachtet.

Zwar konnten die Befürworter anderer Materialien in Einzelfällen beträchtliche Langzeiterfolge anführen, jedoch sahen die meisten Autoren mit denselben Materialien auch völlige Obstruktionen bereits innerhalb des ersten Jahres (s.Kap.D). Auch andere Komplikationen, wie Nekrosen des Gallenganges an den Kontaktstellen, ja sogar Perforationen, wurden bei Materialien, die weniger geschmeidig und biegsam als Gummi waren, oder zu einer Nachhärtung im galligen Milieu neigten, beobachtet (PEARCE u. Mitarb.1951: Vitallium, HOOPER u. SHACKELFORD 1962: Polyäthylen, SLEIGHT 1973 u. BOUCHIER-HAYES 1973: Polyvinylchlorid).

Die Frage, ob nun überhaupt eine Drainage bei Eingriffen an den Gallenwegen vorteilhaft oder notwendig sei, wurde von den meisten Gallenwegschirurgen in den 60 er und 70 er Jahren mit einem Ja beantwortet. Eine Erhebung des AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS 1970 (KLUG 1975) ergab, daß bei 28.621 ausgewerteten Gallenwegsoperationen in den USA nur in 8,4% der Fälle eine Primärnaht des Ductus choledochus durchgeführt wurde.

Auch die Frage nach der Art der Drainage wurde weitgehend geklärt. Nach einer Weltumfrage von MAGALDI (1963) legten 80% aller Chirurgen nach Eingriffen an den Gallenwegen eine Kehr'sche T-Drainage in den Ductus choledochus ein. Die Vorteile eines freien Abflusses, der sonst infolge des postoperativen Ödems gestauten Galle, der Vermeidung einer Cholestase durch Sphinkterspasmus, der möglichen Kontroll-Cholangiographie und der relativ schmerzlosen Entfernung zum geplanten Zeitpunkt sind allgemein bekannt. Die Nachteile eines Elektrolyt- und Flüssigkeitsdefizits durch Galleverlust nach außen, einer möglichen Fistelbildung nach Entfernung, sowie die seltene Komplikation des nicht Abdichtens der Durchtrittsstelle durch den Ductus choledochus (LARY u. SCHEIBE 1952) die zur galligen Peritonitis führt, ebenfalls. KLUG (1975) beobachtete außerdem in seiner Zu-

sammenstellung von Komplikationen durch T-Drainage das Ausspülens eines Schenkels bei postoperativem Überdruck im Gallenwegssystem, den Abriß eines Schenkels bei Extraktion sowie die Auslösung eines Sphinkterspasmus durch den mechanischen Reiz. In einer Übersicht über 322 Operationen ergibt sich bei ihm eine Komplikationsrate durch T-Drainagen von 1,6%.

Auf Grund der von LARY u. SCHEIBE (1952) geäußerten, von anderen Autoren aber bisher nicht bestätigen Befürchtungen, daß nach Entfernung eines T-Drains durch Verschuß des Drainageloches im Choledochus eine erneute Striktur und Fibrose ausgelöst werden könne, wurde im vorliegenden Versuch bei den meisten Tieren die Drainage dahingehend modifiziert, daß eine Ausleitung über den Gallenblasenfundus erfolgte, und die Drainage deshalb nur einen Schenkel besaß.

Gegenüber den von früheren Autoren (SANTOS 1957, SERFLING 1959, PIETSCH u. BORCHERT 1971, RICHTER 1974) bevorzugten intraluminären Drainagen liegt der Vorteil der T-Drainage in der genauen Bestimmbarkeit des Entfernungszeitenpunktes. Meist kam es bei verlorenen Drains zum vorzeitigen Abwandern mit nachfolgender Striktur der noch nicht ausreichend organisierten Anastomosen, wie sie speziell beim Gallengangersatz SANTOS et al (1957) und AXHAUSEN (1965) sahen, was auch die Fixation mittels eines Fadens nach außen nicht verhindern konnte, oder zu einer Einmauerung des Drains im entzündeten Gewebe mit verzögertem oder fehlendem Abgang und anschließender Obstruktion. Daneben wurden bei den transduodenalen Drainagen nach VQELCKER und ihren Varianten nachCOLMERS und DOGLIOTTI sehr häufig aus dem Doudenum aufsteigende Cholangitiden beschrieben (ULIN et al 1953, COLE at al 1955).

Zahlreiche weitere Methoden oder Modifikationen von extra- oder intrahepatischen Gallengangsdrainagen haben sich entweder über längere Zeit nicht bewährt oder blieben speziellen Problemstellungen vorbehalten (z.B. Y-Rohr nach CATTELL). Zum Teil ist ihre Anwendung auch abhängig von Ort und Schule. So wird die transhepatische Ringdrainage nach GÖTZE (1951) in der UDSSR auch heute noch häufig und gerne wegen ihrer leichten Auswechselbarkeit angewandt (GALPERIN u. KUZOVLEV 1980).

Insgesamt hat es den Anschein, daß die gegenüber jeglicher Gallengangsdrainage kritischen oder ablehnenden Stimmen, die seit Beginn der Gallenwegschirurgie nie ganz verstummten, in letzter Zeit auf Grund manch schlechter Erfahrung mit Drainagen wieder erheblich zugenommen haben.

Vor allem, was die Verweildauer der Drainagen anbelangt, hat sich die allgemeine Meinung deutlich geändert. Frühere Autoren hatten unter Hinweis auf eine über mehrere Monate anhaltende Schrumpfungstendenz nach Choledochusrevisionen noch Verweilzeiten der Drainagen von mehreren Monaten bis zu 2 Jahren gefordert (LAHEY 1950, WALTERS et al 1959, STELZNER 1961, HESS 1961, AXHAUSEN 1964, RUEFF 1972). Andererseits beobachteten aber die meisten Autoren (auch die oben genannten) in ihren Versuchs- und Patientenkollektiven mit Langzeitdrainage bei fast allen verwendeten Materialien ein rapides Ansteigen der Inkrustations- und Obstruktionsrate jenseits des 3.- 6. Monats. Auch die Häufigkeit der Entzündungsreaktionen, die ja wesentlich für Schrumpfung und Strikturen mitverantwortlich sind, hatte mit der Verweildauer der Drainagen erheblich zugenommen. Gerade wegen dieser Komplikationen durch Langzeitdrainagen gab HESS (1967) bei der Behandlung von Gallengangsstrikturen der Hepaticojejunostomie den Vorzug gegenüber der End-zu-End-Naht des Choledochus. Die Ergebnisse der Gruppe C im vorliegenden Versuch bestätigen diese Erfahrungen mit Langzeitdrainagen.

Wie der Verlauf des Versuchstieres mit Kurzzeitdrainage (Entfernung am 36. postop.Tag) zeigte, war eine einmonatige Drainagezeit völlig ausreichend. Während der ganzen Beobachtungszeit waren bei diesem Tier weder Entzündungszeichen und Konkreme noch eine Striktur aufgetreten.

Daß im vorliegenden Versuch ohne Gallengangsdrainage bessere Ergebnisse als mit Langzeitdrainage erzielt wurden, bestätigt jedoch nicht die Meinung von LARY u. SCHEIBE (1952), die aufgrund ihrer Beobachtungen mit und ohne Gummidrainagen eine Gallengangsschienung ablehnten, sondern ist wahrscheinlich auf die gewählte Operationsmethode, d.h. auf das Belassen der Choledochushinterwand zur äußeren Schienung zurückzuführen. Es ist sehr zweifelhaft, ob ohne diese Schienung bei den Tieren der Gruppe B auf eine Gallengangsdrainage ganz hätte verzichtet werden können.

10.) Schlußbetrachtung:

Als Resultat des vorliegenden Versuches bleibt eine suffiziente, vorübergehende Überbrückung von Choledochusdefekten mittels der verwendeten Kollagenprothesen über 200 Tage und in der Folgezeit ein Ersatz dieser Prothesen durch körpereigenes Bindegewebe mit einer Epithelneubildung bis zum 18.Monat, d.h. die Ausdifferenzierung eines neuen Gallenganges ohne Hinweis auf die ursprüngliche Prothese. Es konnten auf diese Weise Tiere mit guter Funktion und Durchgängigkeit des Gallenwegssystems über 1 1/2 Jahre beobachtet werden.

Offen bleibt allerdings die Frage, ob die beobachtete spät einsetzende und nur langsam fortschreitende Epithelisierung nach über einem Jahr noch rechtzeitig erfolgt, um eine Gallenpräzipitation in jedem Falle abzuwenden. Hier wären noch Versuche mit größeren Kollektiven und ohne Beeinflussung

durch Dauerdrainagen und nicht resorbierbares Fadenmaterial angezeigt.

Als Nachteil wurde beobachtet, daß der Umbauvorgang sehr anfällig gegenüber äußeren Milieuveränderungen, wie Entzündungen und Einbringung von Fremdmaterial (Drainagen, Fäden) ist, was zu erheblichen Komplikationen, wie zum Zurückbleiben von Prothesenteilen im Lumen mit galliger Imbibierung, zur Cholestase und zu einem Ausbleiben der Epithelisierung führen kann.

Wenn diese Störanfälligkeit des Umbauvorganges und eine gewisse Neigung zur Konkrementbildung auch zur Skepsis bezüglich der klinischen Anwendbarkeit dieses Verfahrens veranlassen - zumal beim Menschen eine Konkrementbildung um ein Vielfaches leichter erfolgt als beim Hund -, und wenn deshalb auch noch weitere Versuche mit größeren Kollektiven und weniger Störfaktoren nötig wären, um die Brauchbarkeit der Methode endgültig zu beurteilen, so hat doch der Versuch gezeigt, daß unter bestimmten Bedingungen eine Gallengangsneubildung mit einem völligen Ersatz von als Platzhalter eingebrachten bovinen Kollagenprothesen in einem einzeitigen Operationsverfahren möglich ist.

I Zusammenfassung:

Die plastische Rekonstruktion der Gallengewege stellt auch heute noch ein nicht zufriedenstellend gelöstes Problem dar. Keines der bisher als Gallengangersatz verwendeten organischen Transplantate oder alloplastischen Materialien konnte alle Forderungen, die an einen suffizienten, physiologischen Gallengangersatz gestellt werden müssen, erfüllen.

Im Tierexperiment sollten deshalb vorbehandelte Kollagenprothesen, wie sie in der Gefäßchirurgie erfolgreich Verwendung fanden, auf ihre Tauglichkeit als Gallengangersatz hin untersucht werden.

In einem Versuch mit 20 Schäfer- und Bastardhunden wurde bei 16 Tieren der Ductus choledochus knapp unterhalb des Cysticusabganges auf einer Strecke von 4 cm bei Belassung eines schmalen Streifens der Choledochushinterwand reseziert und bovine Kollagenprothesen der Fa.Solco-Basel AG (Solco^R-Graft) als Gallengangersatz interponiert. 5 dieser Tiere wurden mit einschenkeligen, über die Gallenblase ausgeleiteten und im Oberbauchsubkutangewebe verankerten Choldochusdrainagen aus Gummi versorgt, die vom ersten Tag an verschlossen waren und während der gesamten Beobachtungszeit in situ verblieben. Bei einem Tier wurde eine über das Xiphoid ausgeleitete Gummi-T-Drainage in zweitägigen Abständen gespült und am 36.postoperativen Tag entfernt. Der Gallengang eines weiteren Tieres wurde vor Interposition der Solco^R-Prothese auf einer Strecke von 4 cm völlig reseziert und das Interponat ebenfalls durch eine Gummimirrainage gesichert.

In einer Beobachtungszeit bis zu 564 Tagen wurde der postoperative Verlauf durch Bestimmung der laborchemischen Leberfunktionsparameter und durch Cholangiographien kontrolliert. Außerdem wurde die Beständigkeit der Prothesen gegenüber Galle über ein Jahr in vitro beobachtet.

2 Hunde verstarben unmittelbar postoperativ an den Folgen einer intraoperativen Choledochusverletzung, 1 Tier verstarb in der 3.postop.Woche nach Perforation eines Ulcus duodeni. Auch eines der 3 Kontrolltiere verstarb an einer Ulcusblutung.

Im unmittelbar postoperativen Verlauf zeigte sich bei allen Tieren ohne Drainage eine deutliche, mit Drainage nur eine geringe Erhöhung der alkalischen Phosphatase, die bis zur 5.Woche wieder den Normbereich erreicht hatte und für den Rest der Versuchszeit die Normgrenze nicht mehr überschritt. Die Bilirubinwerte blieben mit Ausnahme des Tieres, dessen Choledochus völlig reseziert worden war, die gesamte Versuchszeit hindurch im Normbereich.

Bei 4 Tieren, die innerhalb der ersten 4 Wochen getötet wurden, war makroskopisch und histologisch ein reizloses Einheilen der Prothese bei guter Durchgängigkeit und eine feste Verbindung mit dem Empfängergewebe durch Einsprossung und Neubildung körpereigener Kollagenfasern zu beobachten. Immunologische Reaktionen und Gallepräzipitationen wurden nicht gesehen.

Bei den verbleibenden Tieren, die zwischen 222 und 564 Tage überlebten, waren zum Zeitpunkt der Tötung fast alle Prothesen völlig durch körpereigenes Bindegewebe ersetzt.

Der vom Empfänger neugebildete Gallengangsersatz wies ab dem 248.Tag zunächst vereinzelt, dann zunehmend kleine Epithelinseln auf und war gegen Versuchsende mit einer durchgehenden, dünnen Epithelschicht bedeckt.

Äußerst nachteilig wirkten sich die bei Sektion sämtlich inkrustierten Gummi-Langzeitdrainagen auf die Ergebnisse aus. Bei den meisten Tieren mit Drainage kam es zu Entzündungsreaktionen unterschiedlichen Ausmaßes, in 2 Fällen mit Ausbildung eines Leberabszesses, zur Konkrementbildung und mäßiger Cholestase, zur Behinderung des Prothesenabbaues in

Form zurückbleibender, gallig imbibierter Prothesenteile, die dem neugebildeten körpereigenen Choledochusabschnitt nur locker auflagen (2 Tiere) und zur Nekrose der neugebildeten Epithelschicht (2 Tiere).

Auch bei einem Tier ohne Gallengangsdrainage mit einer chronischen Cholangitis wurden Konkreme und zurückgebliebene Prothesenteile beobachtet. Dieses Tier wies als einziges im Gesamtkollektiv eine Stenose des neugebildeten Choledochusabschnittes auf.

Der Versuch konnte zeigen,

- a) daß die hier verwendeten bovinen Kollagenprothesen auch über längere Zeit beständig gegenüber fließender Galle sind,
- b) keine merklichen immunologischen und Fremdkörperreaktionen hervorrufen,
- c) eine feste Verbindung mit dem Empfängergewebe eingehen,
- d) völlig durch körpereigenes Bindegewebe ersetzt werden
- e) und daß im Laufe der Zeit eine Auskleidung des neugebildeten körpereigenen Choledochusabschnittes mit einer durchgehenden Epithelschicht erfolgt.

Tiere mit guter Funktion und Durchgängigkeit des gesamten Gallenwegssystems wurden über 1 1/2 Jahre beobachtet.

Als Nachteile stellen sich eine leichte Beeinflußbarkeit des Umbauvorganges durch entzündliche Veränderungen und Fremdmaterial mit der Gefahr des Zurückbleibens von Prothesenresten im Lumen als Kristallisationspunkte, sowie eine nur langsam fortschreitende Epithelisierung des neugebildeten Choledochusabschnittes dar. Ob eine Konkrementbildung unter diesen Umständen stets zu vermeiden ist, bedarf einer weiteren experimentellen Abklärung.

Wenn deshalb auch vorerst an eine klinische Anwendung der Methode nicht zu denken ist, konnte doch gezeigt werden, daß eine Gallengangsneubildung aus körpereigenem Gewebe mit Hilfe eines vorübergehenden Gallengangsersatzes durch eine bovine Kollagenprothese möglich ist.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ADLER, G.G.:
Choledochussteinbildung durch nicht
resorbierbares Nahtmaterial.
Chirurg 42 (1971): 508
2. ANDERSON, R. and S.O.HOERR:
Reconstruction of the Common Bile Duct
Using Split Skin Grafts.
Plastic and Reconst. Surg. 17
(1956): 201 - 210
3. ANDREASSEN, M.:
Operative Injuries to the Bile Ducts.
Acta chir.scand. 119 (1960): 83 - 92
4. AMGWERD, R., D.SEGE:
Unsere ersten klinischen Erfahrungen mit
chemisch modifizierten heteroplastischen
Arterientransplantaten aus Rinder- und
Kalbskarotiden. Schweiz.
med. Wschr. 105 (1975): 522 - 527
5. ARIANOFF, A.A.:
Personal Technic for Reconstruction of the
Common Bile Duct: A new Gastric Choledochus.
J. Int. Col.Surg. 28 (1957): 362
6. AUST, J.B., H.D.ROOT, L.URDANEDA, and R.L.VARCO:
Biliary stricture.
Surgery 62 (1967): 601
7. AXHAUSEN, W.:
Die alloplastische Prothese bei den opera-
tiven Eingriffen an den Gallenwegen.
Langenbeck's Arch.klin.Chir.
305 (1964): 66 - 71
8. AXHAUSEN, W.:
Operationstechnische Gesichtspunkte
bei rekonstruktiven Eingriffen am großen
Gallengang.
Langenbeck's Arch.klin.Chir.
313 (1965): 297 - 300

9. BAUMANN, J.:
Billiodigestive Anastomosen im Leberhilus
wegen Gallenwegsstrikturen
Chirurg 38 (1967): 202 - 209
10. BAUMANN, J.:
Gallengangsnachoperationen.
Langenbeck's Arch.Chir. 324 (1969): 183
11. BELZER, F.O., J. Mac WATTS, H.B. ROSS and J.E. DUNPHY:
Autoreconstruction of the Common Bile
Duct after Venous Patch Graft.
Ann.Surg. 162 (1965): 346 - 355
12. BENGMARK, S., O. ALMERSJÖ, L. DAMELLÖF, L. HAFSTRÖM,
J. VOSMIK und L.-A. ÅKESSON:
Chirurgische Behandlung von traumatischen
Leberschäden
Chirurg 1 (1969): 458
13. BERGAN, J.J., M.C. ANDERSON and F.B. LOUISBURG:
Vascularized Polyvinyl Sponge Prosthesis.
Arch.Surg. 84 (1962): 301 - 305
14. BINKLEY, F.M., R. PALMER and H.J. Mc. CORKLE:
Experimental Implantation of the Common
Bile Duct into the Intestine.
Surg., Gynec. & Obstet.
84 (1947): 697 - 703
15. BISMUTH, H., D. FRANCO, M.B. CORLETTE and J. HEPP:
Long Term Results of Roux-en-Y-Hepatico-
jejunostomy.
Surg., Gynec. & Obstet. 146 (1978): 161 - 167
16. BLUM, J., C. SKEMP and M. REISER:
Silicone rubber urethral prosthesis.
J.Urol. 90 (1963): 276 ff
17. BÖHME, H.:
Wiederholungseingriffe an den Gallenwegen
Aktuelle Chir. 11 (1976): 27 - 34
18. BÜRGER, G.:
Plastikendothesen zur Palliativbehandlung
inoperabler Gallengangverschlüsse: Indi-
kation und Technik.
Zbl.f.Chir. 92 (1967): 723 - 730

19. BÖRGER, G., H.W.SCHLÖSSER und P.PFÖRTNER:
Ist die Choledochoduodenostomie beim
Steinleiden der Gallenwege heute noch
vertretbar?
Zbl.f.Chir. 103 (1978): 138 - 142
20. BOLLMANN, J.L. and F.C.MANN:
Peptic Ulcer in Experimental Obstructive
Jaundice.
Arch. Surg. 24 (1932): 126 ff
21. BONANOME, A. and R.BEGANI:
Sulla ricostruzione delle vie biliari
extrahepatiche, contributo esperimentale.
Arch.Ital.Chir. 75 (1952): 392 - 399
22. BOUCHIER-HAYES, D.J.:
Polyvinyl Chloride T-Tubes.
Brit.Med.J. Sept.1973: 543
23. BOREN, J.A. und W.WALTERS:
Strictures of the Bile Ducts and their
treatment.
Proc.Mayo Clin. 30 (1955): 245 - 252
24. BORGSTRÖM, S.:
Operative injury to the choledochus.
Acta chir.scand. 118 (1958): 25 - 31
25. BRADLEY, B.E., G.C.VINEYARD, A.DEFALCO, D.LAWSON
and J.R.HAESS:
An Evaluation of Silicone Rubber Tubing
as a Replacement of the Common Bile Duct.
Amer.J.Surg. 113 (1967): 501 - 506
26. BRUDENELL, J.M.:
Letter to the editor
Lancet 266 (1954): 517
27. BURCHARTH, F.:
A new Endoprosthesis for Nonoperative
Intubation of the Biliary Tract in Malignant
Obstructive Jaundice.
Surg., Gynec., & Obstet. 146 (1978): 76 - 78
28. BURCHARTH, F., F.EFSEN, L.A.CHRISTIANSEN, L.J.JENSEN,
O.V.NIELSEN, J.H.PEDERSEN and G.PEDERSEN:
Endoprosthesis for Internal Drainage of the
Biliary Tract. Percutaneous Transhepatic
Insertion in 109 Patients.
IV.European Congress of Gastrointestinal
Endoscopy Hamburg 1980

29. CANTOR, M.O.:
Silicone Rubber T-Tubes For Common
Duct Drainage.
Amer.J.Surg. 107 (1964): 666 - 668
30. CATTELL, R.B.:
Benign Strictures of the Biliary Ducts.
J.Amer.Med.Ass. 134 (1947): 235 - 240
31. CATTELL, R.B. and K.W.WARREN:
Surgery of the Bile-Tract.
New.Engl.J.Med. 255 (1956): 761 - 768
32. CATTEL, R.B. and J.W.BRAASCH:
General Considerations in the Management
of Benign Strictures of the Bile Duct.
New Engl.J.Med. 261 (1959): 929 - 933
33. CHOCHOLAC, J.:
Zur Funktion des Sphinkter ODDI und der
Motilität des Dünndarms.
Röntgenfortschr. 92 (1960): 312 - 325
34. CLUTE, H.M.:
Bile Duct Reconstruction with Vitallium
Tubes.
New Engl.J.Med. 226 (1942): 484 - 487
35. COLE, W.H., C.IRENEUS and J.T.REYNOLDS:
The Use of Vitallium Tubes in Strictures
and Absence of the Common Bile Duct.
Ann.Surg. 122 (1945): 490 - 521
36. COLE, W.H., J.T.REYNOLDS and C.IRENEUS jr:
Strictures of the Common Duct.
Ann.Surg. 128 (1948): 332 - 347
37. COLE, W.H., C.IRENEUS and J.T.REYNOLDS:
Strictures of the Common Duct.
Ann.Surg. 133 (1951): 684 - 695
38. COLE, W.H., C.IRENEUS and J.T.REYNOLDS:
Strictures of the Common Bile Duct.
Studies in 122 cases.
Ann.Surg. 142 (1955): 537 - 550
39. DALE, W.A. and M.R.LEWIS:
Modified bovine heterografts for arterial
replacement
Ann.Surg. 169/6 (1969): 927 - 946

40. DARDIK, H., F.J.VEITH, S.SPREYREGEN and I.DARDIK:
Arterial Reconstruction with a Modified
Collagen Tube: A clinical experience
Ann.Surg. 180 (1974): 144
41. DE FALCO, R.J.:
Immunologic Studies of Untreated and Chemi-
cally Modified Bovine Carotid Arteries.
J.Surg.Res. 10 (1970): 95
42. DE TAKATS, G., I.D.THOMPSON and W.C.DOLOWY:
Bovine Arterial Grafts: An Experimental Study.
Ann.Surg. 150 (1959): 1017 - 1024
43. DE WECK, A.L. und U.JAEGER:
Immunologische Untersuchungen mit dem
bovinen Heterograft.
Symposium: Der heterologe Gefäßersatz, 1975
St.Gallen, Editio Cantor Aulendorf (1976)
44. DILLON, M.L., M.S.STEWART, M.D.VASQUEZ,
R.W.POSTLETHWAIT and CH.H.DART:
Tissue Response to an Arterial Substitute
of Bovine Origin.
Arch.Surg. 105 (1972): 577
45. DOGLIOTTI, A.M. and E.FOGLIATTI:
Operations for fibrous Stenosis of
the Common Bile Duct
Surg. 36 (1954)
46. DOGLIOTTI, A.M.:
Postoperative gallige Peritonitis
Langenbeck's Arch.Klin.Chir.
270 (1951): 101 - 105
47. DOOLEY, J.S., R.DICK, D.IRVING, J.OLNEY and S.SHERLOCK:
Relief of Bile Duct Obstruction by the
percutaneous Transhepatic Insertion of an
Endoprothesis.
Clin.Radiol. 32 (1981): 163 - 172
48. DONALDSON, G.A., A.W.ALLEN and M.K.BARTLETT:
Postoperative Bile-Duct Strictures.
New Engl.J.Med. 254 (1956): 50 - 56

49. DOYEN, E.:
Quelques operations sur le foie et les
voies biliares.
Arch.prov.Chir. 1, Paris (1892): 149 - 158
50. DRAGOJEVIC, B., TH.LANDES, S.HORSCH, H.PICHLMAIER
and M.BOHR:
Gallengangsplastik mit gestieltem Jejunum-
Transplantat.
Langenbeck's Archiv Chir.
346 (1978): 167 - 176
51. DUNPHY, J.E. and F.O.STEPHENS:
Experimental Study of the Effects of
Grafts in the Common Duct on Biliary and
Hepatic Function.
Ann.Surg. 155 (1962): 906 - 918
52. DUSCHL, F.L. und J.A.LÄMMLE:
Beitrag zum plastischen Ersatz der Gallenwege.
Bruns Beitr. 185 (1952): 302 -320
53. EFSKIND, L. and N.HELSINGER jr.:
Operative lesions of the bile ducts.
Acta chir.scand. 111 (1956): 475 - 779
54. EISENDRATH, D.N.:
Operative Injury of the Common and
Hepatic Bile Ducts
Surg., Gynec. and Obstet. 31 (1920): 1 - 7
55. ELIOT, E.:
The Repair and Reconstruction of the
Hepatic and Common Bile Duct.
Tr.Amer.Surg.A. 35 (1917): 222 - 229
56. ELIOT, E.:
Benign Cicatrical Strictures of the
Bile Ducts.
Ann.Surg. 104 (1936): 668 - 681
57. FASCHING, W., W.KREUZER, E.MORITZ und G.WENSE:
Zweiteingriffe an den Gallenwegen
Zbl. Chir.99 (1974): 1423 - 1426
58. FEIST, G.H.:
Zur Gallengangsplastik mittels versenktem
Drain.
Beitr.klin.Chir. 135 (1925): 360 - 367

59. FITTS Jr., W.T., D.Y.COOPER and C.LAZATIN:
The Role of the Sphincter of Oddi in the
Prevention of Cholangitis: Data presented
in the Forum of Fundamental Surgical Problems
Amer.Coll.of Surg., Los Angeles Oct.22 (1948)
60. FLINN, W.R., D.F.OLSON, R.OYASU and J.M.BEAL:
Biliary bacteria and hepatic histopathologic
changes in gallstone disease.
Ann.Surg. 185 (1977): 593
61. FONTAINE, L.:
Hymecromon
Thérapie 23, (1968): 63 - 74
62. FRANKE, H. und R.HOFMANN:
Unsere Erfahrungen mit der Choledochostomie.
Chirurg. 32 (1961): 227 - 230
63. FRASER, D., A.M.RAPPAPORT, C.A.VUYLSTEKE and
A.R.COLWELL:
Effect of Ligation of the Hepatic Artery
in Dogs.
Surg. 30 (1951): 624 - 631
64. GALPERIN, von E.J. und N.F.KUZOVLEV:
Chirurg. Behandlung von proximalen
Narbenstrikturen der Gallengänge durch
transhepatische Ring-Drainage
Zbl.Chir. 105 (1980): 1042 - 1047
65. GERLACH, K.:
Die Überbrückung operativer Choledochus-
defekte mittels Gummirohr.
Dtsch.Z.f.Chir. 194 (1926): 195 - 202
66. GINSBURG, N. and J.SPEESE:
Autogenous fascial Reconstruction
of the Bile Duct.
Ann.Surg. 64 (1916): 753 - 754
67. GLENN, F.:
Surgical Problems of the Biliary Ductal
System.
Ann.Surg. 166 (1967): 161 - 172

68. GLENN, F.:
Iatrogenic Injuries to the Biliary Ductal System
Gyn., Surg. & Obstet. 146 (1978): 430 - 434
69. GOETZE, O.:
Die Entstehung, Verhütung und Beseitigung postoperativer hoher Gallengangsstenosen
Dtsch.7.Chirurg. 270 (1930): 173 - 182
70. GOETZE, O.:
Die transhepatische Dauerdrainage bei der hohen Gallengangsstenose.
Langenbeck's Arch. klin.Chir. 270 (1951): 81 - 89
71. GOETZE, O.: und H.SCHWABE:
Alte und neue Operationen der hohen Gallengangsstenosen und die diahepatische (transhepatische) Dauerdrainage
Bruns Beitr.klin.Chir. 198 (1959): 413 - 418
72. GOHRBRANDT, E.:
Anastomosen intrahepatischer Gallengänge mit dem Magen und Darmkanal (unter Benutzung von Gummiprothesen).
Langenbeck's Arch.klin.Chir. 179 (1943): 665 - 673
73. GOHRBRANDT, E.:
Direkte Verbindung zwischen Leber und Magen-Darm-Kanal (Hepatogastrostomie).
Langenbeck's Arch.klin.Chir. 276 (1953): 639 - 641
74. GRESSER A. und H.Everke:
Operativ bedingte Verletzungen der Gallenwege.
Chirurg. 38 (1967): 220 - 224
75. GREWE, H.E.
Zur Technik der Gallenwegsanastomose.
Chirurg 31 (1960): 511 - 515
76. GRILL, W.:
Reinterventionen an den Gallenwegen.
Chirurg 45 (1974): 163
77. GRINDLAY, J.H.:
Method of Making Tubes of Polyethylene Film for Use in anastomosis of the Common Bile Duct, Trachea and Pelvic Colon.
Surg. 24 (1948a): 22 - 29

78. GRINDLAY, J.H. and F.C.MANN:
Surgical Uses of Polythene: An Experimental Study.
Arch.Surg. 56 (1948b): 794 - 812
79. GROSS, R.E., A.H.BILL Jr. and E.C.PEARCE:
Methods for Preservation and Transplantation of Arterial Grafts.
Surg.,Gyn. u.Obstet. 88 (1949): 689
80. GÜTGEMANN, A.:
Reanastomosierung nach Gallengangs-Stenosen.
Langenbeck's Arch.klin.Chir. 301 (1962): 248 - 352
81. GÜTGEMANN, A., K.H.SCHRIEFERS, R.PHILIPP und D.WÜLFING:
Zur rekonstruktiven Chirurgie des verletzten und strikturierten großen Gallenganges.
Brun's Beitr.klin.Chir. 210 (1965): 129 - 150
82. HAAS D., und B.VOGT:
Beitrag zur Frage der bilio-digestiven Anastomosen.
Helv.chir.Acta 41 (1974): 819 - 821
83. HÄRB, H. und M.REDTENBACHER:
Ein Catgutfaden als Ursache einer Gallensteinbildung.
Acta Chir.Aust. 1 (1974): 18
84. HALLBERG, D. and G.JONSON:
Teflon Choledochoplasty in Dogs.
Acta Chir.scand. 119 (1960a): 120 - 122
85. HALLBERG, D., G.JONSON and H.REICHARD:
Serum Alkaline Phosphatases, Transaminases and Ornithine Carbamyl Transferase in Biliary Obstruction. Preliminary Report on Experiments in the Dog.
Acta Chir.Scand. 120 (1960b): 251 - 257
86. HALLBERG, D., G.JONSON and B.SANDERSJÖÖ:
The Icteric Index and the Alkaline Phosphatase Activity in Biliary Obstruction - the Influence of the Gall Bladder.
Acta Chir.Scand. 119 (1960c): 29 - 35

87. HARDIN, C.A. and C.F.KITTLE:
The Experimental Use of Free Arterial and
Split Thickness Skin Grafts for the Bridging
of Defects in the Common Bile Duct of Dog.
Surgery 30 (1951): 834 - 840
88. HARTENBACH, W.:
Gallengangs-Endoprothese.
Langenbeck's Arch.klin.Chir.
Suppl.Chir.Forum (1972a): 155 - 156
89. HARTENBACH, W.:
Gallengangs-Endoprothesen.
Chirurg 43 (1972b): 184 - 185
90. HEBERER, G. und H.J.PEIPER:
Hepatocholangiojejunostomie bei Verlust
der extrahepatischen Gallenwege.
Chirurg 33 (1962): 29
91. HEIM, W. und W.CRAMER:
Über Gallengangsanastomosen.
Chirurg. 31 (1960): 248 - 250
92. HEIMLICH, H.J. and G.F.GITLITZ:
Bile Duct Reconstruction with a Gastric
Pedicule Tube.
Arch.Surg. 82 (1961): 755 - 763
93. HEPP, J.:
Richtlinien für die Wiederherstellungs-
chirurgie der Gallenwege.
Aktuelle Chir. 2 (1967): 85 - 92
94. HERDTER F., und K.ERHART:
Hymecromonⁿ in der Therapie.
Hymecromon-Broschüre von Lipha-Arznei-
mittel GmbH (1976)
95. HERMANN, R.E.:
Diagnosis and Management of Bile Duct
Strictures.
Amer.J. of Surg. 130 (1975): 519 - 522
96. HERTER, N.R., G.WENDELL, S.O.HOERR and R.E.HERMANN:
The use of T-tube splints in bile duct
repairs.
Surg., Gynec. & Obstet. 137 (1973) 412

97. HESS, W.:
Probleme der Operationswahl in der
Gallenchirurgie.
Chirurg 5 (1967): 197 - 201
98. HESS, W.:
Die Erkrankung der Gallenwege und des
Pankreas.
Stuttgart: Thieme 1961
99. HESS, W.:
Akzidentelle und iatrogene Verletzungen
der Gallenwege.
Helv.Chir.Acta 41 (1974): 639
100. HOERR, S.O. and R.E.HERMANN:
Side-to-Side Choledochoduodenostomy.
Clin.N. Amer. 53 (1973): 1115 - 1122
101. HORRALL, O.H.:
Experimental Bile Peritonitis and its
Treatment in the Dog.
Arch.Int.Med. 43 (1929): 114 - 127
102. HORSCH, S., Th.LANDES, H.PICHELMAIER und P.WALTER:
Gallengangsplastik mit boviner Kollagen-
Prothese.
Chirurgie aktuell 5 (1979a): 197 - 200
103. HORSCH, S., P.WALTER, Th.LANDES, U.HEIDEMANN und
H.PICHLMAIER:
Venensegmentersatz mit heterologer
Gefäßprothese.
Res.Exp.Med. (Berl.)
174 (1979b): 221 - 238
104. HORSLEY, J.S.:
Reconstruction of the Common Bile Duct.
J.Amer.Med.Ass. 71 (1918): 1188 - 1194
105. INGALLS, W.J.:
Teflon Grafts and Homografts in the Common
Bile Duct. A Preliminary Evaluation.
Ohio Med. J. 57 (1961): 265 - 267
106. JENCKEL, A.:
Beitrag zur Chirurgie der Leber und
Gallenwege.
Dtsch.Zeitschr.f.Chirurg. 104, (1905): 41

107. JENCKEL, A.:
Narbige Stenose des Ductus choledochus nach
Cholecystektomie - Einpflanzung eines
Ersatzschlauches.
Dtsch.med.Wochenschr. 1916: 1086
108. JOHNSON, J.M. and M.R.KENOYER:
Bovine Graft Arteriovenous Fistula for
Hemodialysis.
Amer.J.Surg. 128 (1974): 128
109. JUVARA, I., H.PRISCU and D.RADULESCU:
Intercholedochoduodenal vesicular tubular
plasty.
Surg. 69 (1971): 268 - 270
110. KEHR, H.:
Ueber den plastischen Verschuß von
Defekten der Choledochuswand durch
Netzstücke und durch Serosa-Muscularislappen
aus Magen oder Gallenblase.
Dtsch.Ges.f.Chir., Verhandl. 31.Kongr.1902
111. KEHR, H.:
Chirurgie der Gallenwege.
Neue Dtsch.Chir. 8 (1913): 183 - 195
112. KIRBY, C.K. and W.T.FITTS:
Reconstructions of the Bile Ducts with
an Isolated Segment of the Jejunum: an
Experimental Study.
Arch.Surg. 61 (1950): 462 - 468
113. KIRCHNER, R., H.HARTUNG, A.OSWALD und K.VEITH:
Patcherweiterungsplastik bei benignen
Gallengangsstenosen von Hunden mit Teflon
und Solcograft.
Langenbeck's Arch.f.Chir.Suppl. 1978
(95.Kongreß d.Dt.Ges.f.Chir.München 1978)
114. KLÖSS, J., E.KERN und M.LANDGRAF:
Rekonstruktive Einriffe an den Gallenwegen.
Langenbeck's Arch.Klin.Chir. 311 (1965): 114
115. KLUG, W.:
Komplikationen durch die T - Drainage nach
Choledochusrevision.
Zbl.Chir. 100 (1975): 339 - 342

116. KRAMISH, D., R.ALTMAN and H.M.MORFIT:
The Bridging of Defects in the Common Bile
Duct by the Use of a Teflon Prosthesis.
Surg.For. 10 (1959): 263 - 266
117. KRAUSE, C.C. and A.B.MC CARTEN:
Replacement of a Segment of the Common
Bile Duct of Jejunum: An Experimental Study..
Arch.Surg. 2 (1959a): 393 - 396
118. KRAUSE, C.C. and A.B.McCARTEN:
Replacement of a Segment of the Common
Bile Duct by an Ivalon Prosthesis in Dogs.
Canad.J.Surg., 2 (1959b): 353
119. KRON, B.:
Remplacement de la voie biliaire principale
extra hépatique chez le chien, par une
prothèse en élastomère de silicone.
J.Chir. 114 (1977): 237 - 256
120. LAHEY, F.H.:
Strictures of the Common and Hepatic Ducts.
Ann.Surg. 105 (1937): 765
121. LAHEY, F.H. and L.J.PYRTEK:
Experience with the operative management
of 280 strictures of the bile ducts.
Surg., Gynec. & Obstet. 81 (1950): 25 - 31
122. LANDES, TH., S.HORSCH, B.DRAGOJEVIC und H.PICHLMAIER:
Zur Therapie der benignen Choledochusstenose.
Langenbeck's Arch.Chir.
351 (1980): 153 - 159
123. LARY, B.G. and J.R.SCHEIBE:
The Effect of Rubber Tubing on the Healing
of Common Duct Anastomoses.
Surgery 32 (1952): 789 - 795
124. LEARY, H.J., G.E.KELLEY and W.J.MICHAELS:
The Use of Preserved Bile Duct Homografts
to Bridge Common Duct Defects.
Experimental Study.
Surgery 34 (1953): 238 - 244
125. LEBORGNE, J.:
Les anastomoses bilio-digestives pour
lésions énigmes de la voie biliaire
principale de l'adulte.
Presse Med. 79 (1971): 1785

126. LEBORGNE, J., J.C.LE NEEL, J.VISSEL:
Considérations sur une série de 65 dérivations biliojejunaes pour lésions bénignes de la voie biliaire principale.
Ann.Med.Reims 11 (1974): 345 ff.
127. LE VEEN, H.H. and J.R.BARBERIO:
Tissue reaction to plastics used in surgery with special reference to teflon.
Ann.Surg. 129 (1949): 74 - 84
128. LINDENAUER, S.M. and C.G.CHILD:
Vascularized Venous Autografts in Common Bile Duct Reconstruction.
Arch.Surg. 92 (1966): 749 - 751
129. LOOSE, D.A., F.BORCHARD und W.LENZ:
Zur Frage der Endothelialisierung von Gefäßprothesen.
Symposium: Der heterologe Gefäßersatz, 1975
St.Gallen, Editio Cantor Aulendorf (1976):
115 - 124
130. LORD, J.W. and A.I.CHENOWETH:
Free Graft over Vitallium Tube for Bridging a Gap in the Common Bile Duct of the Dog.
Arch.Surg. 46 (1943): 245 - 252
131. LUDWICK, J.R.:
Segmental Replacement of the Common Bile Duct.
Ann.Surg. 170 (1969): 249 - 254
132. LINDENAUER, S.M.:
Surgical treatment of bile duct stricture.
Surgery 73 (1973): 875
133. MACKIE, D.B., S.HAYNES and R.E.MAY:
Unabsorbable suture material, a rare cause of recurrent stones in the common bile duct.
Br.J.Surg. 60 (1973): 23
134. MADDEN, J.L., J.Y.CHUN, S.KANDALRAFT and M.PAREKH:
Choledochoduodenostomy: An unjustly malignant surgical procedure.
Am.J.Surg. 119 (1970): 45 - 54
135. MADDEN, J.L.:
Common duct stones, their origin and surgical management.
Surg.Clin.N.Amer. 53 (1973): 1095

136. MÄTTIG, H. und G.ROTHE:
Wiederherstellungschirurgie der Gallenwege.
Zbl.Chir. 100 (1975): 332 - 338
137. MAGALDI, P.:
XX. Tagung: Internationaler Kongress für
Chirurgie in Rom (1963): 1107 - 1110
138. MAINGOT, R.:
Postoperative Strictures of the Bile Ducts.
Ann.Roy.Coll.Surg.Engl.24 (1954): 186 - 203
139. MANFREDI, D.:
Riconstruzione sperimentale del coledoco
mediante innesti di arteria, vena e ureteri
conservati in alcohol.
Arch.Ital.Chir. 78 (1954): 189 - 194
140. MATTILA, S.P. and T.J.FOGARTY:
Antigenicity of Vascular Heterografts
J.Surg.Res. 15 (1973): 81
141. MAYO, W.J.:
Restoration of the Bile Passage after
Serious Injury to the Common or Hepatic
Ducts.
Surg., Gynec. & Obstet. 22 (1916): 1 - 12
142. MC ARTHUR, L.L.:
Repair of Common Bile Duct.
Ann.Surg. 78 (1923): 129 - 138
143. MC ARTHUR, M.S. and W.P.LONGMIRE jr:
Peptic ulcer disease after choledochojunostomy.
Am.J.Surg. 122 (1971): 155
144. MC CORRISTON, J.R. and D.W.MC KENZIE:
Experimental Use of a Skin Lined Tube
in the Greater Omentum.
Canad.Med.Ass.J. 58 (1948): 610 - 612
145. MC GOON, D.D. and O.T.CLAGETT:
Vitallium Tube Method in Repair of
Stricture of the Bile Duct.
Surg., Gynec. & Obstet.
106 (1960): 409 - 412

146. MC WHORTER, G.L.:
New Methods of Anastomosis of the Common
Bile Duct.
Arch.Surg. 18 (1929): 117 - 127
147. MC MURRAY, G. and J.M.JONES:
Experimental Reconstruction of the Common
Bile Duct.
Canad.Med.Ass.J. 73 (1955): 216 - 217
148. MEDAWAR, P.B.:
Immunity to homologous grafted Skin.
Brit.J.Exper. Path. 29 (1948): 58
149. MERIKEL, J.H., R.C.ANDERSEN, R.KNUTSON,
M.L.LIPSCHULTZ and C.R.HITCHCOCK:
Bovine Carotid Artery Shunts in Vascular
Access Surgery. Complications in the
chronic hemodialysis patient.
Arch.Surg. 109 (1974): 245
150. MEISSNER, K.:
Gallensteinneubildung durch Nahtmaterial-
ein vermeidbares Problem.
Chirurg 47 (1976): 231
151. MEISSNER, K.:
Resorbierbares Nahtmaterial für die
Chirurgie der Gallenwege.
Zbl.Chir. 102 (1977): 156
152. MESTER, E. und S.WACHTL:
Iatrogene Choledochusverletzungen.
Chir.Praxis 14 (1970): 585 - 591
153. MICHIE, W.A. and A.GUNN:
Bile-Duct Injuries: a New Suggestion for
their Repair.
Brit.J.Surg. 51 (1964): 96 - 104
154. MILES, R.M. and S.J.HOWARD:
Observations on Experimental Bile
Peritonitis.
Surgery 34 (1953): 445 - 451
155. MLYNEK, H.-J., und U.Schenker:
Behandlungsergebnisse von Verletzungen der
extrahepatischen Gallenwege.
Zbl.Chir. 16, (1971): 542

156. MOLINEUS, G.:
Über die Möglichkeit eines Choledochus-
ersatzes durch Einpflanzung des Processus
vermiformis.
Dtsch.Z.Chir. 121 (1913): 147 - 155
157. MOUAT, T.B.:
Bile-Duct Reconstruction over a Buried
Rubber Tube.
Lancet 2 (1938): 181 - 184
158. MOYNIHAN, B.:
Secondary Operations on the Biliary System.
Lancet 2 (1923): 4 - 11
159. MÜHE, E., P.HERMANEK und G.DONATH:
Autoplastische Rekonstruktion des Ductus
choledochus mit dem Appendix vermiformis.
Chirurg 41 (1970): 560 - 564
160. MÜHE, E. und K.SCHWEMMLE:
Zur Diagnostik und Therapie von Abrissen
des Ductus choledochus bei stumpfen Bauch-
traumen.
Chirurg 2 (1970): 83 - 85
161. MÜLLER-KLUGE, M., K.SPOHN und H.J.ERICH:
Zweit- und Mehrfacheingriffe am biliären
System.
Fortschr.Med. 87 (1969): 387 - 392
162. MUZENEK, P.:
Experimentelle Untersuchungen zur
Plastik der Gallengänge.
Dtsch.Z.Chir. 195 (1926): 267 - 288
163. MYERS, R.T., J.H.MEREDITH, J.RHODES and
J.W.GILBERT:
The Fate of Free Grafts in the Common Bile
Duct.
Ann.Surg. 151 (1960): 776 - 780
164. MYRIN, S.:
The Use of Teflon in Reconstructive
Choledochal Surgery.
Acta Chir.Scand. 119 (1960): 118 - 120

165. NANNICINI, P.A. and L.AGLIETTI:
La protese a ponte di politene del colodoco,
come innesto guida per la recanalizzazione
delle vie biliari extraepatiche; contributo
sperimentale e clinico.
Chir.Ital. 11 (1959): 16 - 32
166. NAYUDAMMA, Y.:
J.Amer.Leather Chem. Ass. 55 (1961): 548
167. NEIBLING, H.A. and W.WALTERS:
Obstruction of Vitallium Tubes by Biliary
Sediment: Report of 9 Cases and Review of
Literature.
Proc.Staff.Med., Mayo-Clin.
22 (1947): 424 - 432
168. NISSEN, R.:
Die Vermeidung von Stenoserezidiven nach
plastischem Ersatz von Hepaticus und Chole-
dochus.
Dtsch.med.Wschr. 84 (1959): 580 - 585
169. NISSEN, R.:
Operative Unfälle in der Bauchchirurgie
und ihre Korrektur.
Langenbeck's Arch.klin.Chir.
295 (1960): 384 - 389
170. PALOMBA, R.:
Ulteriore contributo alle plastiche coledo-
ciche con tubo di politene.
Gior.Ital.Chir. 9 (1953): 495 - 560
171. PARASKERAS, M.:
Die Verletzungen des Gallen- und Pankreas-
ganges bei der Resektion des Duodenalge-
geschwürs.
Brun's Beitr.klin.Chir.
168 (1938): 350 - 358
172. PAQUET K.J. und A.GÜTGEMANN:
Spätergebnisse nach über 300 bilio-
digestiven Anastomosen wegen Gallengangs-
verletzung bzw. -striktur.
Langenbeck's Arch.Chir. 345 (1977)
(Kongressbericht)

173. PEARCE, A.E., A.W.ULIN, J.H.ENTINE and G.F.FROIO:
Experimental Reconstruction of the Extra-
hepatic Biliary System Using Free Vein
Grafts.
Ann.Surg. 134 (1951): 808 - 814
174. PEARSE, H.E.:
Benign Stricture of the Bile Ducts Treated
with a Vitallium Tube.
Surgery 10 (1941): 37 - 48
175. PEARSE, H.E.:
Vitallium Tubes in Biliary Surgery.
Ann.Surg. 115 (1942): 1031 - 1042
176. PEARSE, H.E.:
Results from Using Vitallium Tubes in
Biliary Surgery.
Ann.Surg. 124 (1946): 1020 - 1028
177. PEARSE, H.E.:
End Result of Using Vitallium Tubes in
Common Duct Strictures.
Am.J.Surg. 89 (1955): 1191 - 1195
178. PEIPER, H.J.:
Technik und Indikationen der percutanen
transhepatischen Cholangiographie.
Chirurg 38 (1967): 210 - 213
179. PEREIRAS, R.V., O.J.RHEINGOLD, D.HUTSON, J.MEJIA,
M.VIAMONTE, R.O.CHIPRUT and E.R.SCHIFF:
Relief of malignant obstructive jaundice
by percutaneous Insertion of a permanent
prosthesis in the biliary tree.
Ann.Int.Med. 89 (1978): 589 - 593
180. PICCOLI, B. and C.MAURO:
Sostituzione dei dotti biliari extraepatici
con tubi di politene.
Gior.Ital.Chir. 7 (1951): 691 - 695
181. PIKULA, J.V., M.J.ELOVITZ:
Surg.Forum 12 (1961): 339
182. PINES, B.:
Postoperative Obstruction of Bile Ducts
Treated with a Vitallium Tube.
Am.J.Surg. 73 (1947): 121 - 128

183. PROKSCHA, G.W.:
Autologer Gallengangersatz mit vaskulari-
sierter Gallenblase im Experiment.
Habil.Schrift aus der chirurg.Klinik
der TU München - 1975
184. REDINGER, R.N. and D.M.SMALL:
Bile Composition, Bile Salt Metabolism and
Gallstones.
Arch.Int.Med. 130 (1972): 618 - 629
185. REIFFERSCHIED, M.:
Der heutige Stand der Gallenwegschirurgie.
Klinikerzt 4, 9 (1975: 376 - 382
186. REMINE, W.H. and J.H.GRINDLAY:
Skin Lined Omentum and Plastic Sponge
Tubes for Experimental Choledoch-
duodenostomy.
Arch.Surg. 69 (1954): 255 - 262
187. REYNOLDS, R.M. and R.P.REYNOLDS:
Choledochoduodenostomy Using a Polyethylene
Tube Prosthesis.
J.Mich. Med.Soc. 57 (1958): 1724 - 1726
188. RICHTER, N.:
Routinemäßige Drainage bei alleiniger
Cholezystektomie.
Zbl.Chir. 99 (1974): 41 - 44
189. RIEGER, I.T., F.J.WAHL and G.M.HASS:
Experimental Substitution of Common Bile
Duct. with Autologous Ureteral Graft.
J.Urol. 69 (1953): 487 - 491
190. RITTER, U.:
Studien der Funktion und des Schließungs-
drucks des Sphincter ODDI unter verschie-
denen pathophysiologischen Bedingungen.
Klin.Wschr. 34 (1956): 756 - 759
191. ROBINSON, M. and J.E.DUNPHY
Effects of Incomplete Obstruction of the
Common Bile Duct.
Arch.Surg. 83 (1961): 18 - 23

192. ROSENBERG, N., E.R.L.GAUGHRAN, J.HENDERSON, G.H.LORD,
and J.F.DOUGLAS:
Use of Segmental Arterial Implants Prepared
by Enzymatic Modification of Heterologous
Blood Vessels.
Surg.Forum 6 (1956): 242 - 246
193. ROSENBERG, N., J.HENDERSON, G.H.LORD, E.R.L.GAUGHRAN,
and J.F.DOUGLAS:
Use of Enzyme-Digested Heterografts as
Segmental Arterial Substitutes:
III. Follow-Up Observations on Two-Year-Old
Aortic Implants.
A.M.A. Arch.Surg. 76 (1958): 275 - 281
194. ROSENBERG, N., J.HENDERSON, G.H.LORD, J.W.BOTHWELL,
and E.R.L.GAUGHRAN:
The Use of Enzyme-Treated Heterografts as
Segmental Arterial Substitutes: IV. Follow-
Up Observations on Five-Year-Old Implants.
Arch.Surg. 83 (1961): 950 - 955
195. ROSENBERG, N., J.HENDERSON, G.H.LORD, J.W.BOTHWELL,
and E.R.L.GAUGHRAN:
Use of Enzyme-Treated Heterografts as
Segmental Arterial Substitutes.
Arch.Surg. 85 (1962): 192 - 197
196. ROSENBERG, N.:
Arterial Heterografts and their Modifications
in: Fundamentals of Vascular Grafting.
S.A.WESOLOWSKI and C.DENNIS (eds.)
New York 1963.
197. ROSENBERG, N., A.MARTINEZ, P.N.SAWYER, S.A.WESOLOWSKI
R.W.POSTLETHWAIT and M.L.DILLON:
Tanned Collagen Arterial Prosthesis
of Bovine Carotid Origin in Man.
Ann.Surg. 164 (1966): 247
198. ROSENBERG, N., G.H.LORD, J.HENDERSON, J.W.BOTHWELL,
and E.R.L.GAUGHRAN:
Collagen Arterial Graft of Bovine Origin:
seven-year observations in the dog.
Surgery 67 (1970): 951
199. ROSENBERG, D.M.L., B.A.GLASS, N.ROSENBERG, M.R.LEWIS,
and W.A.DALE:
Experiences with Modified Bovine
Carotid Arteries in Arterial Surgery.
Surgery 68, (1970): 1064

200. ROSENQVIST, H. and S.O.MYRIN:
Operative Injuries to the Bile Ducts.
Acta Chir.Scand. 119 (1960): 92 - 107
201. ROTH, W.:
Klinischer Prüfbericht über Hymecromon^R
1976 - Lipha Arzneimittel GmbH, Essen
202. RÜCKERT, U. und M.TREDE:
Zur Reoperation an den Gallenwegen.
Bruns Beitr.Klin.Chir. 221 (1974):
281 - 291
203. RUEFF, F.L. und H.MEISNER:
Zur Therapie der Gallengangsbläsion.
Langenbeck's Arch.Chir. 331 (1972): 87 - 107
204. RUPP, N., B.KRAMANN, U.GULOTTA und M.REISER:
Biliary Drainage by Teflon Endoprothesis
in Obstructive Jaundice - Experiences in
69 patients treated by PTCD or ERCD.
Europ.J.Radiol. 3 (1983): 42 - 50
205. SAHARIA, P.C., G.ZIUDEMA and J.L.CAMERON:
Primary common duct stones.
Ann.Surg. 185 (1977): 598
206. SANISLOW, C.A. and G.D.ZUIDEMA:
The Use of Silicone-T-Tubes in
Reconstructive Biliary Surgery in Dogs.
J.Surg.Res. 3 (1963): 497 - 501
207. SANTOS, M., M.L.SMITH, C.W.HUGHES and P.A.RILEY jr.:
Reconstructions of the Bile Ducts: An
Experimental Study Using Free Arterial
Grafts and Nylon Mesh Tubes.
Surgery 42 (1957): 462 - 473
208. SCHATTEN, W.E., L.M.CRAMEER, H.HERBSMAN and
R.L.SWARM:
Experimental Reconstruction of the Common
Bile Duct with Split Thickness Skin Grafts.
Surg., Gynec. & Obstet.
105 (1957): 747 - 753
209. SCHEGA, W.:
Reintervention in der Gallenchirurgie.
Chirurg 45 (1974): 158

210. SCHEIBE, J.R.:
An Experimental Method of Repairing
Strictures Involving the Common Hepatic
Bile Duct at the Hilus.
Surgery 29 (1951): 842 - 851
211. SCHMITZ, H.:
Der heterologe Gefäßersatz. Eine Übersicht.
Symposium: Der heterologe Gefäßersatz, 1975,
St.Gallen, Editio Cantor Aulendorf
(1976): 13 - 23
212. SCHRAGER, V.L. A.C.IVY and J.E.MORGAN:
A Method for the Plastic Reconstruction
of the Common Bile Duct.
Surg., Gynec. & Obstet
54 (1932): 613 - 618
213. SCHRIEFERS, K.H. and F.J.BRAUN:
Nachoperationen an den Gallenwegen.
Zbl.Chir. 50 (1967): 2974 - 2978
214. SCHRIEFERS, K.H.:
Das Problem der Gallengangsverletzung bei
der Magenresektion.
Langenbeck's Arch.klin.Chir.
322 (1968a): 203 - 210
215. SCHRIEFERS, K.H.:
Der plastische Gallengangsersatz.
Chir.Praxis 12 (1968b): 211 - 217
216. SCHRIEFERS, K.H.:
Der plastische Gallengangsersatz.
Zbl.Chir. 96 (1971): 558
217. SEDGWICK, C.E.:
Reconstruction of the Common Bile Duct
with a Free Ureteral Graft. Experimental
Study.
Surg., Gynec. & Obstet.
92 (1951): 571 - 573
218. SEGE, D. and R.AMGWERD:
Klinische Erfahrungen mit dem bovinen
Heterograft.
Symposium: Der heterologe Gefäßersatz, 1975,
St.Gallen, Editio Cantor Aulendorf
(1976): 45 - 56

219. SERFLING, C.:
Choledochusrevision.
Langenbeck's Arch.klin.Chir.
292 (1959): 642 - 649
220. SERRADIO, L.:
Lesioni delle vie biliari extraepatiche
in corso di resezione gastrica per ulcera
duodenale.
Ref.Zentr.Org.Chir. 150 (1947): 48
221. SHEA, P.C. and C.A.HUBAY:
Experimental Repair of Common Defects
Utilizing a Free Vein Graft over Blakemore-
Lord-Tubes.
Ann.Surg. 128 (1948): 21 - 29
222. SHERMAN, R.T., T.M.JACKSON, C.A.NIELSON and
H.WILSON:
Reconstruction of the Common Bile Duct
with an Acrylate-amide Prosthesis.
Ann.Surg. 158 (1963): 420 - 430
223. SIEWERT, R., A.BAUERS und N.MORKOS:
Der Primärverschluß an den Gallenwegen.
Chirurg. 42 (1971): 464 - 469
224. SIGEL, A.:
Die narbigen Strikturen der extrahepatis-
chen Gallengänge.
Ergeb.Chir. 38 (1953): 136 - 176
225. SILVENNOINEN, E.:
Concrements resulting from suture material
in the biliary tract, a clinical and
experimental study.
Ann.Chir.Gyn. (Suppl.) 59 (1970): 169
226. SLEIGHT, M.W.:
Polyvinyl T-tubes in Biliary Surgery.
Brit.Med.J. Jul.1973: 171
227. SOEHENDRA, N.:
Perkutane und endoskopische Drainagemethoden.
9.Symp.der Dt.Ges.f.Chir., Salzburg 1982
228. SMITH, R.:
Strictures of the Bile Ducts.
Progr.Surg. 9 (1971): 157 - 175

229. STANISIC, M. und F.GLOOR:
Histologische Befunde an implantierten
bovinen Gefäßprothesen beim Menschen.
Symposium: Der heterologe Gefäßersatz, 1975,
St.Gallen, Editio Cantor Aulendorf
(1976): 57 - 62
230. STEFANINI, P., M.CARBONI and N.PATRASSI:
Roux-en-Y-Hepaticojejunostomy; a reappraisal
of its indications and results.
Ann.Surg. 181 (1975): 213
231. STELZNER, F.:
Die End-zu-End-Naht und andere Methoden der
Rekonstruktion der Gallenwege.
Chirurg 32 (1961): 234 - 242
232. STENGEL, W. und W.SIPPELL:
Implantation künstlicher Gallengänge.
Kasuistischer Beitrag
Chirurg 11 (1969): 521 - 523
233. STROPENI, L. and G.GIORDANO:
Replacement of the Common Bile Duct by
Free Autogenous Transplantation of Vein
Segment.
Zbl.f.Chir. 41 (1914): 190 - 191
234. SULLIVAN, A.G.:
Reconstructions of the Bile Ducts.
J.Amer.Med.Ass. 53 (1909): 774 - 777
235. THOMAS, J.P., H.J.METROPOL and R.T.MYERS:
Teflon Patch Graft for Reconstruction
o the Extrahepatic Bile Ducts.
Ann.Surg. 160 (1964): 967 - 970
236. THULIN, L. und S.E.DAHLGREN.:
Growth of a fibrous duct around a teflon
fistula after common duct injury.
Acta Chir.Scand. 138 (1972): 487 - 491
237. TONDELLI P., und M.ALLGÖWER:
Gallenwegschirurgie
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1980

238. ULIN, A.W., L.van ESS, J.H.ENTINE, A.E.PEARCE
and W.L.MARTIN:
Further Experiences with the Experimental
Reconstruction of the Common Bile Duct: Use
of Autogenous and Homologous, Fresh and
Preserved Grafts of Blood Vessel, Ureter and
Common Duct.
Amer.Surg. 19 (1953): 867 - 876
239. ULIN, A.W., W.C.SHOEMAKER and J.H.ENTINE:
Vascularized Venous Grafts in the Experi-
mental Reconstruction of the Common Bile
Duct.
Ann.Surg. 142 (1955): 279 - 283
240. VOELCKER, F.:
Transduodenale Drainage des Ductus hepaticus
bei Plastik des Ductus hepatico-chole-
dochus.
Beitr.klin.Chir. 72 (1911): 581 - 599
241. VON STUBENRAUCH, L.:
Über plastische Anastomosen zwischen
Gallenwegen und Magendarmkanal zur Heilung
der kompletten äußeren Gallenfistel.
Arch.klin.Chir. 79 (1906): 1025 - 1033
242. WALLENSTEN, S. and B.HOLMSTRÖM:
Reconstruction of the Common Duct with an
Isolated Segment of Jejunum
Acta Chir.Scand. 117 (1959): 316 - 324
243. WALTER, P. und H.SCHMITZ:
Zur Morphologie des bovinen Heterografts.
Symposium: Der heterologe Gefäßersatz, 1975,
St.Gallen, Editio Cantor Aulendorf
(1976): 24 - 39
244. WALTERS, W.:
Strictures and Injuries of Bile Ducts. Study
of Results of Operations in Eighty Cases.
J.Amer.Med.Ass. 113 (1939): 209 - 213
245. WALTERS, W.:
Physiologic Studies in Cases of Stricture
of the Common Bile Duct.
Ann.Surg. 130 (1949): 448 - 454

246. WALTERS, W.:
Physiologic Studies in cases of Strictures
of the Common Bile Duct a 28 year Survey
with data on 254 patients.
Ann.Surg. 138 (1953): 609 - 615
247. WALTERS, W., J.W.NIXON jr, T.E.HODGINS and
J.A.RAMSDELL:
Strictures of the Common and Hepatic Bile
Ducts.
Arch.Surg. 78 (1959a): 908 - 915
248. WALTERS, W. and J.A.RAMSDELL:
Study of 308 operations for stricture of
bile ducts. Follow up periods of 1 to 5 to 25
years.
J.Amer.Med.Ass. 171 (1959b): 873
249. WARREN, K.W. and J.W.BRAASCH:
Repair of benign strictures of the bile
ducts.
Surg.Clin.N.Amer. 45 (1965): 617 - 629
250. WARREN, K.W., W.M.MC DONALD and G.A.KUNE:
Bile duct strictures: New concepts in the
management of an old problem.
In: W.T.Irvine: Mod.trends in Surgery
Butterworth, London 1966
251. WARREN, K.W., J.C.MOUNTAIN and A.J.MIDELL:
Management of strictures of the biliary
tract.
Surg.Clin.N.Amer. 51 (1971): 711 - 731
252. WARREN, W., and M.S.JEFFERSON
Prevention and Repair of Strictures of the
Extrahepatic Bile Ducts.
Surg.Clin.N.Amer. 53 (1973): 1169 - 1190
253. WAY, L.W. and J.E.DUNPHY:
Biliary stricture.
Am.J.Surg. 124 (1972): 287 - 295
254. WEBER, H.:
Verschluß von Choledochusdefekten durch
Peritoneum-Patch.
Zbl.Chir. 105 (1980): 618 - 619

255. WEXLER, M.J. und R.SMITH:
Jejunal mucosal graft.
Amer.J.Surg. 129 (1975): 204
256. WHEELER, E.S. and W.P.LONGMIRE:
Repair of benign Stricture of the Common
Bile Duct by Jejunal Interposition.
Surg., Gyn. & Obstet. 146 (1978): 260 - 262
257. WHITMAN, W.L. and W.P.LONGMIRE:
Clinical and Experimental Evaluation of
Primary Treatment of Injuries to the Common
Bile Duct.
Amer.J.Surg. 96 (1958): 287
258. WILLIAMS, R.D.:
Diskussionsbeitrag zu einem Vortrag von
R.T.Sherman:
Reconstruction of the Common Bile Duct
Ann.Surg. 158 (1963): 429
259. ZENKER, R. und H.HAMELMANN:
Wiederherstellungsoperationen an den
Gallengängen.
Chirurg 299 (1958): 385
260. ZITTEL, R.X. und G.SCHAUDIG:
Rückwirkungen biliodigestiver Anastomosen
auf die Leber.
Chirurg 391 (1968): 317 - 320
261. ZITTEL, R.X.:
Leberschädigungen nach biliodigestiven
Anastomosen.
Langenbeck's Arch.Chir.325 (1969): 430
262. ZÜHLKE, V., K.FUCHS und H.J.PEIPER:
Ätiologie und Therapie der Röhrenstenose
des Choledochus.
Chirurg 45 (1974): 168

Herrn Prof.Dr.Dr.h.c.W.Brendel danke ich herzlich für die wertvolle Kritik und für die großartige Unterstützung der Arbeit bei allen auftretenden Schwierigkeiten.

Sehr bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr.G.Hauer für die Einführung in die Thematik und für die große Hilfe bei der Durchführung der experimentellen Arbeit.

Für die histologischen Befunde und Bilder sowie für manch wertvolle Anregung bedanke ich mich bei Herrn PD Dr.R.Bassermann.

Den med.-techn.Assistentinnen des Zentrallabors des Städt. Krankenhauses Thalkirchner Str. danke ich für die Mitarbeit bei den Experimenten und für die Bestimmung der Laborwerte.

Herrn M.Dexl danke ich für die aufopfernde Pflege der Versuchstiere.

Frl.Hoebel im Institut für chirurg.Forschung der Univ.München danke ich für die Hilfe bei der Fertigstellung der Abbildungen und Tabellen.

Für die zahlreichen Schreibarbeiten danke ich Schw.Consolata, Frl.Göbl und Frau Kyrein im Sekretariat Prof.Decker, Neuroradiologische Abteilung der Nervenlinik der Universität München.

LEBENS LAUF

Am 9.April 1954 wurde ich als einziges Kind meiner Eltern Dr.med.dent. Alois Auberger, Zahnarzt in München, und Hildegard Auberger, geb.Oberlander, in München geboren. Nach 4-jährigem Besuch der Volksschule an der Wilhelmsstraße in München-Schwabing wurde ich 1964 an das humanistische Maximilians-Gymnasium in München aufgenommen, wo ich 1973 meine Reifeprüfung ablegte.

Zum Wintersemester 1973/74 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München das Studium der Physik, im Sommersemester 1974 das Studium der Humanmedizin. Den letzten Teil der ärztlichen Prüfung legte ich zum Ende des Wintersemesters 79/80 ab und erhielt am 2.Juni 1980 meine Approbation als Arzt.

Während meiner 2-jährigen Bundeswehrdienstzeit als Stabsarzt der Marine war ich als Schiffs- und Geschwaderarzt in Wilhelmshaven und Flensburg, sowie als ziviler Bereitschaftsarzt und chirurgischer Ambulanzdienst im St.Franziskus-Hospital in Flensburg tätig. Seit dem 1.November 1982 arbeite ich als wissenschaftlicher Assistent in der Neuro-radiologischen Abteilung der Psychiatrischen Universitätsklinik München (Direktor: Prof.Dr.Hippius, Abteilungsvorsteher: Prof.Dr.Decker).

